

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

**Embarazo y parto en mujeres diagnosticadas de narcolepsia-
cataplejia.**

Estudio de casos y controles de una serie

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena Adriana Calvo Ferrándiz

Directores

M^a Rosa Peraíta Adrados

Luis Ortiz Quintana

Madrid, 2017

**Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**Embarazo y parto en mujeres diagnosticadas de
Narcolepsia-Cataplejía.**

Estudio de casos y controles de una serie.

TESIS DOCTORAL

Autor: Elena Adriana Calvo Ferrándiz

Madrid, 2015

**Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**Embarazo y parto en mujeres diagnosticadas de
Narcolepsia-Cataplejia.**

Estudio de casos y controles de una serie.

TESIS DOCTORAL

**Autor: Elena Adriana Calvo Ferrándiz
Directores: Dra. M^a Rosa Peraita Adrados
Prof. Luis Ortiz Quintana**

Madrid, 2015

A mis padres, a mis hijos

A mi abuela,

Agradecimientos

Gracias a mis directores, por sus sabios consejos, experiencia y recomendaciones. A la Dra. M^a Rosa Peraita Adrados, por su paciencia, dedicación y entusiasmo contagioso. Su ejemplo ha sido una de las motivaciones de este trabajo.

Gracias a mi madre, a mi padre, por la educación recibida, perseverancia y esfuerzo inculcados y ser modelos a seguir.

Gracias a mi familia que aguardó con paciencia y fue de gran ayuda en los momentos difíciles.

Gracias a María José Domínguez Pérez por su gran ayuda a la hora de recoger los datos en la Unidad de Sueño.

Por último, gracias a todas las pacientes y mujeres que han colaborado con su tiempo en el estudio, nos ayudan a conocer más acerca de la Narcolepsia y a ser mejores profesionales.

Abreviaturas

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

C: Controles

CAM: Comunidad Autónoma de Madrid

CIA: Comunicación interauricular

EEG: Electroencefalograma

EMA: *European Medicine Agency*

ESS: *Epworth Sleepiness Scale* - Escala de Somnolencia de Epworth

EFNS: Federación Europea de Sociedades Neurológicas

ESD: Excesiva Somnolencia Diurna

FDA: *Food and Drug Administration*

GH: *Growth Hormone* – Hormona del Crecimiento

GWAS: *Genome-Wide Association Study*

HLA: *Human Leukocyte Antigen* - antígeno leucocitario humano

Hcrt: Hipocretina

HTA: Hipertensión arterial

ICSD: *International Classification of Sleep Disorders*

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MLST/TLMS: *Multiple Sleep Latency Test* - Prueba Múltiple de Latencia del Sueño

MOG: Gen de la Mielina del Oligodendrocito

MPP: Movimientos Periódicos de las Piernas

NC: Narcolepsia con Cataplejía

NL: Casos

NREM: Sueño no-REM

PSG: Polisomnografía nocturna

RSBD: *Rem Sleep Behaviour Disorder* - Trastorno de Conducta del sueño REM

REM: *Rapid Eye Movements* - movimientos oculares rápidos

RN: Recién nacido

SAS: Síndrome de Apnea del Sueño

SNC: Sistema Nervioso Central

SOREM: *Sleep-onset REM* o inicio del sueño en fase REM

SPC: *Summary of Product Characteristics*

TCE: Traumatismo Craneoencefálico

VHC: Virus Hepatitis C

INDICE

1. SUMMARY- RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	25
2.1 <u>Narcolepsia con Cataplejia</u>	26
2.1.1 Definición	26
2.1.2 Prevalencia	27
2.1.3 Etiopatogenia	28
2.1.4 Sintomatología	31
2.1.5 Diagnóstico	36
2.1.6 Tratamiento	39
2.2 <u>Sueño en la mujer</u>	43
2.2.1 Menarquia	44
2.2.2 Embarazo y Lactancia	45
2.2.3 Menopausia	48
2.3 <u>Narcolepsia en la mujer embarazada</u>	48
2.3.1 Tratamiento	50
2.4 <u>Comorbilidad con otros trastornos de sueño en la mujer</u>	
<u>narcoléptica embarazada</u> : trastornos respiratorios,	
insomnio y síndrome de piernas inquietas	52
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
3.1 <u>Hipótesis</u>	56
3.2 <u>Objetivos</u>	56

4. MATERIAL Y MÉTODOS	58
4.1 <u>Diseño del estudio</u>	59
4.2 <u>Muestra de pacientes con Narcolepsia – Cataplejía</u>	60
4.2.1 Diagnóstico de la narcolepsia con cataplejía	60
4.3 <u>Grupo Control de la población general</u>	61
4.4 <u>Metodología</u>	62
4.5 <u>Análisis estadístico</u>	65
4.6 <u>Hoja de información y formulario de consentimiento</u>	66
4.7 <u>Consideraciones éticas</u>	67
5. RESULTADOS	69
5.1 <u>Características del grupo de mujeres narcolépticas y del grupo control</u>	70
5.2 <u>Características de la gestación en ambos grupos</u>	74
5.3 <u>Características del parto en ambos grupos</u>	76
5.4 <u>Características del recién nacido en ambos grupos</u>	79
5.5 <u>Características del puerperio en ambos grupos</u>	81
5.6 <u>Parámetros exclusivos del grupo de pacientes</u>	83
6. DISCUSIÓN	86
7. CONCLUSIONES	100
8. ANEXOS	103
Anexo 1 - Escala de Somnolencia Epworth	104
Anexo 2 - Escala de Narcolepsia de Ullanlinna	105
Anexo 3 - Cuestionario de Stanford	106

Anexo 4 - Cuestionario para mujeres diagnosticadas de narcolepsia con cataplejia	107
Anexo 5 - Cuestionario para mujeres grupo control	110
Anexo 6 - Hoja informativa para la participación voluntaria en un estudio de investigación	112
Anexo 7 - Índice de tablas	113
Anexo 8 - Índice de figuras	115
9. BIBLIOGRAFÍA	116

SUMMARY

INTRODUCTION

Narcolepsy with cataplexy (NC) is a rare, disabling, sleep chronic disorder due to possible autoimmune etiology, characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy. Other ancillary symptoms are: hypnagogic and/or hypnopompic hallucinations, sleep paralysis and disturbed nocturnal sleep and automatic behavior, among others.

Narcolepsy with cataplexy affects 20 to 50 per 100.000 individuals, with an incidence of 0.3-0.6 per 100.000/individuals/year. Evidence indicates that narcolepsy is caused by the loss of hypocretin/orexin neurons in the lateral hypothalamus, and the best biological marker for human narcolepsy is the reduction of hypocretin in the cerebrospinal fluid. Narcolepsy typically begins in the teens and early twenties, but may occur as early as five years of age or after 40 years as other autoimmune diseases. Despite major advances in understanding the pathogenesis and physiopathology of the disease, many cases remain underdiagnosed. The variability of symptoms and the fact that these appear gradually might contribute to misdiagnosis. In addition, the exact nosology of narcolepsy is still controversial for several reasons.

The management of pregnancy in patients with narcolepsy, including the risk to both the mother and the fetus related to the disease, is challenging as far as the medication is concern. Congenital abnormalities cannot be excluded.

Indeed, how pregnancy affects the course of narcolepsy (and vice-versa) is poorly documented and researched.

Delivery and possible complications is another important issue. Cataplexy could interfere with delivery. However, if a caesarian section is required it does not seem to cause increase anesthetic or surgical risks (Dounas et al. 2002).

Thorpy et al. (2013) have reported the results of a survey that focused on the clinical experience of sleep specialists in the management of narcolepsy during pregnancy. The findings from the survey suggest that the perceived risks of taking narcolepsy medication during pregnancy are overestimated as well as the risk for teratogenic effects from narcolepsy medications in therapeutic doses.

The interest of narcolepsy and pregnancy is growing in the last decade due to the inputs from the patient associations and from the European Narcolepsy Network (EU-NN).

Sleep specialists from 12 European countries led by Maurovich-Horvat et al., (2013) published an article: 249 female narcolepsy patients with cataplexy (n=216) and without cataplexy (n=33) completed a self-administered questionnaire regarding pregnancy and childbirth. The study reported more complications in the narcoleptic-cataplexy group, but there were not severe. In addition, this group had higher body mass index (BMI) and a higher incidence of impaired glucose metabolism during pregnancy. Narcolepsy patients underwent caesarian section more frequently despite cataplexy was rare event during delivery.

OBJECTIVES

The aim of the study is to:

1. Study of narcolepsy with cataplexy women by mean of a self-administrated questionnaire regarding conception, pregnancy, delivery and perinatal periods.
2. Compare the results of the questionnaire with those of a control group of women of the same community, matched for age.
3. Recommend standards and practice parameters for patients, sleep specialists, obstetricians and neonatologists, in order to increase awareness of the disease, and of potential complications during the above mentioned periods in narcolepsy women.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective case-control study in 25 patients diagnosed with narcolepsy with cataplexy from the database of the Sleep Unit of Gregorio Marañón University General Hospital (Complutense University of Madrid) (UCM) and 75 healthy control women, was undertaken.

The control group was selected from the peers and non-consanguineous relatives of outpatients of the Sleep Unit during the first semester of 2014. Patients were matched with controls by the birth decade taking three controls for one patient.

Women of both groups were asked to fill out a questionnaire which included comorbidities before pregnancy, abortions, pregnancy complications,

spontaneous and induced delivery, caesarean section, breastfeeding, newborn status (height, weight, Apgar test, complications during birth and during perinatal period), puerperium depression and current comorbidities. Patients completed additional questions related to symptoms of narcolepsy: age at onset, clinical outcome, medication taken during pregnancy and comorbidities with other sleep disorders.

Statistical analysis. It was conducted at the Statistical Unit of Research Foundation of the hospital. The Mann-Whitney test was used for non-normally distributed variables and the Fisher's exact test was used to compare discrete variables. Differences were considered as statistically significant if $P < 0,05$.

RESULTS

The patient's group reported 59 pregnancies and the control's group 164. We found differences between patient and control groups in the number of pregnancies; patients had one pregnancy compared to control group, who had significantly higher percentage of two or more pregnancies ($P < 0,05$).

Regarding comorbidities, narcolepsy patients reported extrinsic asthma before pregnancy and gestational diabetes compared to the control group ($P < 0,05$).

Narcolepsy patients sleep more naps per week before and during pregnancy and after delivery, compared to controls.

We did not find any differences between patients and controls in terms of abortions ($P>0,05$). However, if we analyze the number of abortions, control group had a greater percentage in the 1 abortion answer ($P<0,05$). A new pregnancy preceded by an abortion is also more frequent in the control ($P<0,05$).

Control group had a higher prevalence of induced deliveries ($P<0,009$). The most common reason for inducing labour was overdue delivery. No differences were found between groups in terms of: duration of pregnancy, complications during and after delivery, frequency of caesarian sections and complications or resuscitation of the newborns, including Apgar test values. The length and weight of the newborns fell within the normal range, however it differs in both groups. Babies belonging to narcolepsy with cataplexy mothers had higher weight ($P<0,015$).

Narcolepsy women breastfed children much longer (more than 13 months) than mothers in the control group (6 months) ($P<0,01$).

There were no differences between both groups related with depression before and during pregnancy as well as in puerperium period.

Therapy for narcolepsy was used in 6 pregnancies. No complications and/or malformations were observed due to medication. Modafinil and methylphenidate were the drugs more frequently used.

Regarding comorbidities with other sleep disorders Restless Leg Syndrome and Periodic legs movement during sleep were the more frequently reported.

DISCUSSION

In our knowledge this is the first case-control study in narcolepsy women related with conception, pregnancy, delivery, puerperium and outcome of the newborn.

The significant comorbidity in pre-pregnancy with extrinsic asthma in our sample of narcolepsy women, is on line with a recently study performed in the Madrid Community (Martinez-Orozco FJ., 2015, Doctoral Thesis). The author demonstrated that immunopathologic disorders (autoimmune and/or allergic diseases) are comorbid with narcolepsy-cataplexy in 19% of a 158 narcolepsy-cataplexy case series.

Gestational diabetes have been reported more frequently in narcolepsy patients by Maurovich-Hovar et al., (2013) and it was confirmed in our sample.

We did not find mood disorders or depression before and during pregnancy or during puerperium in either group. However, a neuropsychological study was not undertaken and only one question related with mood was included in the questionnaire. This is important because depression has been related to narcolepsy patients in literature.

No significant differences were found between groups related to global abortion and cesarian section percentages and/or complications during delivery or perinatal period. Contrary to what expected, the majority of induced deliveries were performed in control women.

Another interesting finding is that narcolepsy women breastfed their babies much longer than the control group, probably because they had more maternity leave or they were unemployed at the time of pregnancy.

Unsurprisingly, the majority of women in our study did not use medication for narcolepsy during pregnancy, only six patients from our sample were treated with stimulants. The risk for serious complications caused by neonatal exposure to narcolepsy medication seems to be low.

Further prospective information for appropriate treatment of narcolepsy patients during pregnancy is needed.

One limitation to our study includes low response rate in specific questions: resuscitation of the babies, Apgar test and length of the new born.

CONCLUSIONS

1. Our data suggest women with narcolepsy have pregnancy outcomes comparable to healthy women of the same community and therefore, pregnancy should not be discouraged in narcolepsy with cataplexy patients.

2. The prevalence of gestational diabetes is higher in the patient's group.
3. Risks of taking narcolepsy medication during pregnancy to the mother for and fetus usually are overestimated. However, the potential for rare complications during pregnancy and congenital abnormalities cannot be excluded.
4. Most narcolepsy patients have *uneventful* vaginal deliveries. There are no differences related to induced delivery, cesarean incidence or complications during delivery or perinatal period in narcoleptic patients relative to the control group.
5. There is not limitation of the duration on breastfeeding in narcolepsy women.
6. Newborns were healthy and their weight and length were within the normal range.
7. Narcolepsy women do not present depression during pregnancy and during puerperium compared with the control group

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La Narcolepsia con cataplejía (NC) es un raro trastorno de sueño, crónico, incapacitante, de posible etiología autoinmune. Se caracteriza principalmente por excesiva somnolencia diurna y cataplejías. Otros síntomas asociados son: alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas, parálisis del sueño, sueño fragmentado y episodios de comportamientos automáticos.

Se estima la prevalencia de la narcolepsia con cataplejía en torno a 20 a 50 por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 0,3 a 0,6 por cada 100.000/habitantes/año. La narcolepsia es causada por el déficit selectivo de las neuronas responsables de la producción de hipocretinas/orexina en el hipotálamo lateral. El análisis del líquido cefalorraquídeo mostrará un nivel de hipocretina disminuido. La edad de comienzo presenta dos picos; uno en la adolescencia y otro en torno a la década de los veinte años. Sin embargo, la enfermedad puede debutar tan pronto como los cinco años de edad o después de los 40 años, al igual que otras enfermedades autoinmunes. A pesar de los grandes avances en la comprensión de la patogenia y fisiopatología de la enfermedad, muchos casos permanecen infradiagnosticados. La variabilidad de los síntomas y el hecho de que éstos aparecen gradualmente, pueden contribuir a un diagnóstico erróneo. Además, la nosología exacta de la narcolepsia es todavía controvertida por distintas razones.

El tratamiento de la narcolepsia en pacientes embarazadas, incluyendo el riesgo para la madre y el feto, es un reto en cuanto a la medicación a prescribir. No podemos pasar por alto la posibilidad de anomalías congénitas ni cómo afecta el embarazo al curso de la narcolepsia (y viceversa).

Asimismo, debemos analizar la aparición de posibles complicaciones durante la gestación y el parto. Las pacientes pueden sufrir una cataplejía durante el parto. Sin embargo, en caso de requerir una cesárea, esta no parece aumentar los riesgos quirúrgicos o anestésicos (Dounas et al. 2002).

Thorpy et al. (2013) publican los resultados de una encuesta realizada a especialistas que tuvieran experiencia en Medicina del Sueño y en concreto en narcolepsia durante el embarazo. La conclusión del trabajo muestra como los riesgos en relación a la medicación están sobrevalorados, y que el riesgo de teratogenicidad -de los medicamentos a dosis terapéuticas- es prácticamente inexistente.

El interés acerca de la narcolepsia y el embarazo está creciendo en la última década y ello es debido a la presión de la Red Europea de Narcolepsia (*European Narcolepsy Network*) (*EU-NN*) y a las asociaciones de pacientes.

Los especialistas del sueño de 12 países europeos, liderados por Maurovich-Horvat et al, (2013) publicaron un artículo sobre 249 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía (n=216) y sin cataplejía (n=33). Ambos grupos completaron un cuestionario autoadministrado

sobre el embarazo y el parto. El estudio demostró que había más complicaciones de carácter leve en el grupo de narcolepsia con cataplejía. Además, este grupo presentó un mayor índice de masa corporal (IMC) y una mayor prevalencia en relación a la intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Los pacientes con narcolepsia con cataplejía se sometieron a cesáreas con más frecuencia, sin embargo este hecho fue puntual en la muestra.

OBJETIVOS

1. Estudiar de manera retrospectiva un grupo de pacientes diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía mediante un cuestionario, para el estudio de las características del embarazo, parto y periodo perinatal, incluida la evaluación del recién nacido.
2. Comparar los hallazgos obtenidos con un grupo control, apareado por edad, e identificar, si existen, diferencias significativas.
3. Analizar los resultados y proponer medidas para que pacientes, especialistas del sueño, obstetras y neonatólogos, sean conscientes de esta enfermedad, de las posibles complicaciones, y cómo prevenir los problemas que puedan surgir durante el embarazo, parto y periodo perinatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El método del estudio consiste en obtener información retrospectiva de una muestra de 25 pacientes diagnosticadas de narcolepsia-cataplejía de la Unidad de Sueño del Hospital General Universitario Gregorio Marañón comparándola con una muestra de 75 mujeres de la población general.

El grupo control fue elegido al azar de entre las acompañantes y familiares no consanguíneas de las pacientes que han acudido a la Unidad de Sueño durante los 6 primeros meses de 2014. Todas las mujeres del grupo control han sido apareadas por edad (utilizando como referencia la década de nacimiento) con las pacientes de la muestra. Se utilizaron 3 controles por cada caso.

A todas las mujeres de ambos grupos se les ha pedido que respondan presencialmente, de forma voluntaria y anónima, un cuestionario que abarca distintos aspectos de cada embarazo: enfermedades comórbidas previas a la gestación, abortos, complicaciones durante la gestación, parto espontáneo o inducido, cesárea, lactancia materna, recién nacidos (peso, talla, test de Apgar, complicaciones durante el parto y durante el periodo perinatal), depresión postparto y enfermedades comórbidas actuales. Las pacientes contestaron además preguntas específicas relacionadas con la narcolepsia, edad de comienzo de la enfermedad, medicación indicada para la narcolepsia tomada durante la gestación así como comorbilidad con otros trastornos de sueño.

Estudio estadístico

El estudio estadístico fue llevado a cabo en la Unidad de Estadística de la Fundación para la Investigación Biomédica del mismo hospital. En la comparación de los valores numéricos de los grupos, se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney). La asociación entre variables categóricas y la narcolepsia, se estudió mediante la prueba χ^2 cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las pacientes presentaron en total 59 gestaciones y las mujeres del grupo control 164. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al número de embarazos; las pacientes tuvieron una única gestación en relación al grupo control que presentaron un porcentaje mayor en la categoría de 2 o más embarazos ($P<0,05$).

En relación a las enfermedades comórbidas, las pacientes narcolépticas presentaron asma extrínseca previa a la gestación así como diabetes gestacional ($P<0,05$).

Las pacientes muestran un mayor número de siestas/semanales antes, durante y después de la gestación comparado con las mujeres del grupo control. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los abortos sufridos. Sin embargo, si analizamos el número de abortos sufridos en cada grupo, el grupo control presenta con mayor frecuencia un aborto único en relación al grupo de pacientes ($P<0,05$). De igual forma, el grupo control presenta con más frecuencia una nueva gestación tras un aborto sufrido ($P<0,05$).

Se objetiva una mayor prevalencia de partos inducidos en el grupo control ($P<0,009$). La causa más frecuente fue gestación postérmino. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a: duración de la gestación, complicaciones durante y tras el parto, frecuencia de cesáreas

realizadas, reanimaciones realizadas a los recién nacidos incluyendo las puntuaciones obtenidas en el Test de Apgar. Los valores de talla y peso de los recién nacidos se encontraron dentro de los valores de la normalidad, sin embargo, los recién nacidos de las mujeres narcolépticas presentaron un peso mayor ($P<0,015$).

Las pacientes decidieron amamantar a sus hijos durante mucho más tiempo (más de 13 meses) en comparación a las mujeres del grupo control (6 meses) ($P<0,01$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la depresión antes o durante la gestación así como durante el puerperio.

Seis pacientes utilizaron medicación para la narcolepsia durante el embarazo. No objetivamos complicaciones y/o malformaciones relacionadas con el tratamiento recibido. Modafinil y metilfenidato fueron los medicamentos utilizados con más frecuencia.

En relación a las enfermedades de sueño comórbidas destacan en primer lugar: Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas.

DISCUSIÓN

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio caso-control en mujeres con narcolepsia relacionado con concepción, embarazo, parto, puerperio y recién nacidos.

La comorbilidad de la narcolepsia con asma extrínseca en nuestra muestra está en consonancia con un estudio recientemente publicado en la Comunidad de Madrid (Martínez-Orozco FJ., 2015, Tesis Doctoral). El autor demuestra que los trastornos inmunopatológicos (autoinmunes y/o enfermedades alérgicas) son comórbidos con narcolepsia-cataplejía en el 19% de una serie de 158 casos con narcolepsia-cataplejía.

Se ha descrito una mayor prevalencia de diabetes gestacional en pacientes con narcolepsia (Maurovich-Hovar et al., 2013) y así se recoge en nuestros resultados.

No se han encontrado trastornos del estado de ánimo o depresión en ningún grupo, antes ni durante el embarazo o durante el puerperio. Hemos de aclarar que no hemos realizado un estudio neuropsicológico en pacientes ni en controles para valorar adecuadamente una psicopatología. Únicamente se incluyó una pregunta en el cuestionario relacionada con el estado de ánimo. Esto es importante dado que en la literatura se ha relacionado la depresión con la narcolepsia.

Tampoco hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en relación al porcentaje global de abortos y de cesáreas y/o a las complicaciones ocurridas durante el parto y el período perinatal. Contrariamente a lo esperado, la mayoría de los partos inducidos se realizaron en las mujeres del grupo control.

Otro hallazgo interesante fue el hecho de que las mujeres con narcolepsia amamantaron a sus bebés durante mucho más tiempo que las mujeres del grupo de control, probablemente porque permanecen más tiempo de baja laboral o porque se encuentran en desempleo en el momento del embarazo.

Como era de esperar, la mayoría de las pacientes de nuestro estudio no utilizó medicamentos para la narcolepsia durante el embarazo, únicamente seis pacientes de nuestra muestra fueron tratadas con estimulantes. El riesgo de complicaciones graves causadas como consecuencia de la exposición neonatal parece ser bajo.

Se necesitaría más información prospectiva acerca de los efectos de la medicación para poder tratar adecuadamente a las pacientes durante el embarazo.

Una limitación de nuestro estudio fue la pérdida de datos en alguna de las preguntas realizadas: reanimación de los bebés, test de Apgar o talla de los recién nacidos.

CONCLUSIONES

1. Nuestros datos sugieren que las mujeres con narcolepsia tienen embarazos comparables a los de mujeres sanas de la misma comunidad y por lo tanto, el embarazo no debe ser desaconsejado en pacientes con narcolepsia con cataplejía.
2. Las pacientes diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía presentan una tasa mayor de diabetes gestacional.
3. Se suele sobreestimar el riesgo de teratogenicidad en las pacientes que tomaron medicación durante la gestación. Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de posibles complicaciones o anomalías congénitas.
4. No existe un mayor número de partos inducidos, incidencia de cesáreas o complicaciones, en las pacientes narcolépticas en relación al grupo control. Tampoco se encuentra una mayor tasa de complicaciones en los recién nacidos de las mujeres narcolépticas durante el periodo perinatal.
5. La narcolepsia no constituye una limitación a la hora de amantar a los recién nacidos.
6. Los recién nacidos fueron sanos, con valores de peso, talla y puntuación en el test de Apgar dentro de la normalidad.

7. Las pacientes narcolépticas no presentan alteraciones en el estado de ánimo durante la gestación ni en el puerperio en relación con las mujeres del grupo control.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 NARCOLEPSIA CON CATAPLEJIA

2.1.1 Definición

La narcolepsia (del griego, *nárke*, “somnolencia” y *lepsis* “crisis”), también conocida como síndrome de Gelineau (1880), es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de accesos de sueño irresistibles, ataques de cataplejia con pérdida súbita del tono muscular, parcial o total, desencadenados por factores emocionales, alucinaciones hipnagógicas (en la transición vigilia-sueño) o hipnopómpicas (transición sueño-vigilia) y episodios de parálisis del sueño (incapacidad de moverse al adormecerse o al despertar). Además de los citados síntomas cardinales, el sueño de estos pacientes está fragmentado debido a frecuentes despertares y ensoñaciones.

Las primeras descripciones de narcolepsia con cataplejia (NC) aparecen con Westphal (1877) y Fisher (1878) como un cuadro de excesiva somnolencia diurna y episodios de debilidad muscular desencadenado por emociones (Gelineau, 1880; Schenck, 2007). Un siglo después, Vogel (1960) demuestra la relación entre la narcolepsia y el adormecimiento en fase de sueño REM (*rapid eye movements* - movimientos oculares rápidos). En 1973 se describe un modelo animal de la enfermedad en el perro y comienza la etapa de investigación de la genética de la enfermedad (Knecht y cols., 1973). En los años 80, Honda y colaboradores (1983) estudian la asociación de la enfermedad con el sistema HLA-DR2 lo que sugiere su naturaleza autoinmune. Posteriormente, Lin (1999),

publica que la narcolepsia canina se debe a una mutación del gen receptor de hipocretina-2 (Hcrt-2).

El descubrimiento de las hipocretinas ha revolucionado la etiología de la narcolepsia humana, aunque no se conoce todavía el mecanismo molecular preciso.

La narcolepsia con cataplejía está considerada una enfermedad neurológica crónica asociada a un déficit selectivo de las neuronas responsables de la producción de hipocretinas en el hipotálamo lateral perifornical según describe de Lecea y sus colaboradores (1998).

2.1.2 Prevalencia

Se estima la prevalencia de la narcolepsia con cataplejía en torno a 25 a 50 por 100.000 habitantes (Longstreth y cols., 2007) con una incidencia de 0.74 por 100.000 habitantes/año (Morgenthaler y cols., 2007). La prevalencia es mayor en países como Japón en comparación a Europa, siendo muy baja en Israel (Ohayon y cols., 2002).

No hay diferencias entre géneros (Mullington y cols., 1993; Goswami y cols., 1998) aunque algunos estudios apuntan a que existe un leve aumento de la prevalencia en el género masculino (Honda y cols., 1983). La edad de comienzo presenta dos picos; uno hacia los 15 años y otro en adultos jóvenes hacia los 36 años de edad (Dauvilliers y cols., 2001). Aun así se han descrito casos infantiles (Peraita-Adrados y cols., 2002) y en adultos pasada la década

de los cuarenta. En general se considera que la narcolepsia con cataplejía es una enfermedad infradiagnosticada debido al retraso en su diagnóstico. Los síntomas pueden aparecer escalonada o rápidamente. Los accesos de sueño irresistibles suelen aparecer como primer síntoma y posteriormente la cataplejía con un intervalo de días o años. El tiempo que suele pasar desde el inicio de la clínica hasta su diagnóstico suele ser aproximadamente 10 años (Luca y cols., 2013) disminuyendo en aquellos países con más conocimiento de la enfermedad (Morrish y cols., 2004).

2.1.3 Etiopatogenia

La NC ha sido considerada como una enfermedad de la fase REM de sueño, como un trastorno del ritmo vigilia-sueño e incluso como un trastorno de la regulación homeostática del sueño. Hoy en día se considera una enfermedad del sistema hipocretinérgico.

En 1998, dos grupos de investigadores independientes (De Lecea y cols., 1998; Sakurai y cols., 1998), identificaron las hipocretinas u orexinas respectivamente. Las hipocretinas 1 y 2 (orexinas: A y B), de 33 y 28 amino ácidos respectivamente, son sintetizadas en un pequeño grupo (10.000 a 20.000) de neuronas localizadas en la región dorsal, posterior y lateral del hipotálamo. Estas neuronas están relacionadas con el control del apetito, del ciclo vigilia-sueño, de la homeostasis neuroendocrina y de la regulación autonómica. El gen humano precursor de hipocretinas está localizado en el

cromosoma 17q21-22, un *locus* implicado en diversos trastornos neurodegenerativos. La narcolepsia con cataplejía se origina como consecuencia de una pérdida selectiva de estas neuronas. Así se defiende la hipótesis de un proceso inmuno-mediado que ataca directamente a las neuronas secretoras de hipocretinas (Overeem y cols., 2008). Las hipocretinas son fundamentales para el mantenimiento de la vigilia y su disfunción/ausencia provoca los accesos de sueño diurnos. La narcolepsia humana se asocia con una disminución de los niveles de hipocretina, a diferencia de la narcolepsia canina, en la que se han encontrado mutaciones en el receptor Hcrt-2 (Mignot y cols., 2002 y Dauvilliers y cols., 2003). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostrará un nivel del péptido Hcrt-1 indetectable o menor de 100 pg/mL. La ausencia de neuronas secretoras de hipocretinas en cerebros de pacientes narcolépticos autopsiados (Peyron y cols., 2000) demuestra que la narcolepsia es una enfermedad del sistema hipocretinérgico (Thannickal y cols., 2000; Crocker y cols., 2005).

Posteriormente los estudios en perros identificaron mutaciones del receptor de hipocretina-2 que provoca excesiva somnolencia diurna y cataplejía muy similar a la acontecida en humanos (Billiard y cols., 1986). Se generó un ratón con la anulación del gen (knockout) de la prepro-hipocretina en los cuales se pudo objetivar alteración de la arquitectura de sueño y episodios similares a la cataplejía humana (Chemelli y cols 1999).

La estrecha relación de la NC con el haplotipo HLA-DR2 y DQ1 enunciada por Honda y la posibilidad de que la NC sea una enfermedad de origen

autoinmune constituyen uno de los aspectos fundamentales en el conocimiento de la enfermedad (Lin y cols., 1999).

Mignot publica el alelo HLA DQB1*06:02 (subtipo del DQ) está presente en el 95% de los pacientes respecto al 12-38% de la población general y en el 96% de los pacientes con una deficiencia de hipocretinas (Mignot y cols., 1998). Sin embargo la asociación de la NC con el HLA es compleja e involucra múltiples *loci*. No sólo se deben investigar los alelos relacionados como factores de riesgo de padecer narcolepsia sino también los alelos “protectores”. La red europea de Narcolepsia ha realizado un estudio “*Genome-Wide Association Study (GWAS)*” y ha contrastado datos de 562 sujetos europeos narcolépticos encontrando una asociación protectora con el alelo HLA-DQA2 (rs2858884), relacionado estrechamente con DRB1*03-DQB1*02 (Hor y cols., 2011).

Hemos de tener en cuenta que el 75% de pares de gemelos idénticos muestran una discordancia para la enfermedad, lo que subraya la importancia de factores ambientales como desencadenantes de la aparición de la narcolepsia (Peraíta-Adrados y cols., 2015). Orellana y colaboradores fueron los primeros en describir los factores estresantes que acontecían el año previo al debut de la narcolepsia, concluyendo que el 84% de los pacientes relacionaban alguno de estos factores el año previo al diagnóstico (Orellana y cols., 1994).

Hor y colaboradores (2011) encontraron una mutación en el gen de la mielina del oligodendrocito (MOG) en una familia madrileña con doce miembros narcolépticos. A pesar de la necesidad de un mayor número de estudios para

identificar el nexo entre la mielina, los oligodendrocitos y la narcolepsia, este hallazgo es muy importante dada la relación existente entre los trastornos neuropsiquiátricos con el gen MOG.

Como ya se ha mencionado, un proceso autoinmune puede ser responsable de la pérdida de neuronas productoras de hipocretinas, sin embargo todavía no se han encontrado anticuerpos anti-hipocretinas (Tanaka y cols., 2006). Recientemente, un aumento de anticuerpos antiestreptolisina ha sido objetivado en pacientes con un comienzo reciente de la enfermedad, lo cual sugiere que una infección por estreptococo podría iniciar un proceso autoinmune (Aran y cols., 2009). Martínez-Orozco y colaboradores (2015) han encontrado en una serie de 158 narcolépticos de la Comunidad Autónoma de Madrid que 18.9% de ellos tenían asociada una o más enfermedades autoinmunes, otro indicador más de que la narcolepsia tiene un origen autoinmune.

2.1.4 Sintomatología

La narcolepsia con cataplejía se caracteriza, clásicamente, por una tétrada sintomática, sin embargo, únicamente el 10-15% de los pacientes presentarán los 4 síntomas cardinales (Overeem y cols., 2001). Aun así no debemos descartar el posible diagnóstico de esta enfermedad incluso en pacientes que acuden a la consulta con excesiva somnolencia diurna como único síntoma, ya que como hemos mencionado en la introducción los síntomas aparecen escalonadamente.

Accesos de Sueño – Todos los pacientes con narcolepsia con cataplejía presentan excesiva somnolencia diurna en forma de accesos de sueño (Overeem y cols., 2001). Habitualmente es el primer síntoma en aparecer. Pueden presentar estos accesos de sueño en cualquier momento del día, incluso en situaciones inapropiadas, independientemente si son acciones monótonas o que requieran una concentración mental o física (Boivin y cols., 1993). El paciente puede dormirse mientras come, escucha un concierto, conduce, mantiene una conversación o incluso mientras utiliza maquinaria peligrosa. En algunos pacientes la somnolencia es tan intensa que aparece sin pródromos, son los denominados “ataques de sueño” que acontecen de manera brusca, repetida y seguida de un periodo refrescante que permite al paciente reanudar sus actividades. Al contrario de la somnolencia que acontece en el síndrome de apnea del sueño (SAS), en la narcolepsia, la somnolencia desaparece durante un tiempo limitado después de una siesta (“siestas reparadoras o refrescantes”). La Escala de Somnolencia Epworth (*ESS, Epworth Sleepiness Scale*) (Anexo 1) es una escala autoaplicada muy útil para evaluar de forma subjetiva la severidad del sueño que presenta el paciente (Johns, 1991). En narcolepsia con cataplejía los enfermos tendrán puntuaciones alrededor de 15 (punto de corte de normalidad inferior a 10).

Cataplejía – Es el síntoma más específico de la enfermedad. Consiste en un ataque de pérdida brusca del tono muscular, bilateral, parcial o total, desencadenado por factores emocionales. Con frecuencia se trata de emociones agradables: risa, excitación, etc. En ocasiones el simple recuerdo de una

situación graciosa puede desencadenar una cataplejía. Otras emociones involucradas pueden ser la ira, la vergüenza o el estrés. Los pacientes intentan prevenir las cataplejas evitando situaciones emocionales con la consiguiente repercusión en su calidad de vida.

Lo más habitual es que se trate de atonías parciales que afecten a los músculos de la cara, cuello y rodillas. También pueden afectar a toda la musculatura estriada con la consiguiente caída del paciente al suelo. Mediante la Escala de Ullanlinna (*Ullanlinna Narcolepsy Scale*) (Anexo 2) (Hublin y cols., 1994) y el Cuestionario de Stanford (*Stanford Cataplexy Questionnaire*), Anexo 3) (Anic-Labat y cols., 1999) podremos conocer el tipo de factor desencadenante. Su duración es menor de dos minutos, los ataques de mayor duración serán debidos a la superposición de 2 ataques consecutivos o a una transición hacia el sueño REM. La conciencia permanece intacta, hecho que ayuda a diferenciar las cataplejas de los síncope o crisis comiciales (Ishizuka y cols., 2003). En el 60% de los casos de NC, las cataplejas suelen debutar de 3-5 años después de aparecer la excesiva somnolencia diurna (Mitler y cols., 1994). Su frecuencia es variable y oscila desde un episodio al mes hasta más de diez episodios al día de diversa intensidad (Overeem y cols., 2001).

La cataplejia se asocia con la inhibición de los reflejos multisinápticos tendinosos profundos y con el reflejo monosináptico H. Este último se suprime durante la fase REM de sueño, lo que apoya la relación entre los componentes inhibitorios del REM con la atonía brusca y la arreflexia observados durante un

ataque de cataplejía. Los músculos respiratorios no se ven afectados durante los accesos.

Alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas – Se producen en el 30-65% de los pacientes (Thorpy, 2001). Se definen como alucinaciones vívidas, con frecuencia desagradables que ocurren en el adormecimiento o el despertar. Pueden ser auditivas, visuales, táctiles o somestésicas y consisten en sensaciones de “presencias extrañas”, sombras, ruidos en la habitación o sensación de levitación. Suelen asociarse con parálisis de sueño y coinciden con un adormecimiento o un despertar en fase REM. Su duración suele ser inferior a 10 minutos. Los pacientes en ocasiones suelen describirlas como pesadillas intensas que les aterroriza y como consecuencia el paciente tiene miedo a dormirse.

Parálisis del sueño – Consiste en un despertar en fase REM, y debido a la atonía que caracteriza a esta fase del sueño, se produce una incapacidad de movimiento. Los músculos respiratorios no se ven involucrados. La situación es muy desagradable y provoca gran angustia en el paciente que tratará de pedir ayuda pero con la dificultad añadida de que incluso la vocalización está alterada. Suele durar desde segundos hasta un par de minutos. Puede ir acompañada de alucinaciones hipnagógicas.

Su frecuencia oscila entre el 25-60% de los pacientes narcolépticos (Thorpy, 2001). Las parálisis del sueño pueden estar presentes como parasomnias en sujetos sanos, muchas veces con carácter familiar.

Comportamiento automático – Su prevalencia estimada es alrededor del 40% (Thorpy 2001). Consiste en la realización de actividades simples o complejas sin la conciencia del individuo: lenguaje inapropiado durante una conversación, escritura ilegible, conducción de un vehículo sin conocer el destino, cocinar o colocación de objetos en lugares desconocidos. El paciente presentará una amnesia posterior parcial o total. Se consideran “micro-sueños” y duran algunos segundos.

Sueño nocturno perturbado – Los pacientes con narcolepsia con cataplejía sufren de sensación de sueño nocturno no reparador como consecuencia de múltiples despertares a lo largo de la noche y dificultad para volver a dormirse. Afecta aproximadamente al 75% de los pacientes. La cantidad de sueño total en 24 horas es igual a la de cualquier persona pero la calidad es inferior (Overeem y cols., 2001). Además el adormecimiento es directamente en fase de sueño REM lo que tendremos ocasión de registrar en numerosas ocasiones.

Otros síntomas – Los pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía sufren otros trastornos de sueño asociados: SAS y parasomnias [somniloquia, bruxismo, movimientos periódicos de las piernas (MPP) y trastorno de conducta durante el sueño REM (RSBD)] (Wong y cols., 1999). Es importante diagnosticar los trastornos de sueño comórbidos para poder tratarlos y mejorar la somnolencia diurna que presenta el paciente.

2.1.5 Diagnóstico

Siguiendo la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño ICSD-2 (ASDA, 2005) los criterios diagnósticos esenciales para la NC son los siguientes:

-
- A. **Accesos de sueño** durante más de 3 meses.
 - B. **Cataplejías** durante un tiempo mínimo o igual de 2 meses.
 - C. **Síntomas asociados** (parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas, comportamiento automático)
 - D. **PSG** seguido de **MSLT** al día siguiente (*latencia media de sueño menor o igual a 8 minutos y deben observarse 2 o más SOREM*). Como alternativa, los **niveles de hipocretina-1 en LCR** deben ser inferiores o iguales a 110pg/ml.
 - E. **La hipersomnia no se puede explicar por otro trastorno médico o psiquiátrico.**
-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ICSD-2 (2005) para la Narcolepsia con Catapleja. (PSG: Polisomnografía nocturna; MSLT: *Multiple Sleep Latency Test* - prueba múltiple de latencia de sueño; SOREM: *Sleep-onset REM* o inicio del sueño en fase REM)

Recientemente se ha publicado la ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014), que diferencia dos tipos de narcolepsia: tipo 1 y tipo 2 (Tabla 2.). Todas nuestras pacientes están incluidas en la Narcolepsia tipo 1.

Para evaluar la somnolencia y la catapleja se utilizan algunas escalas y/o cuestionarios: ESS y Escala de Narcolepsia de Ullanlinna, ya mencionadas.

La Polisomnografía que debe contar con un mínimo de 6 horas de sueño, mostrará un sueño fragmentado, alertamientos, aumento de la proporción de sueño superficial, una latencia de sueño menor de 10 minutos y una latencia de fase REM menor de 20 minutos (Overeem y cols., 2001). La PSG nos permite

valorar la eficiencia del sueño la noche anterior y descartar comorbilidad con otros trastornos de sueño.

Narcolepsia Tipo 1 (Narcolepsia con Cataplejia):

- Excesiva somnolencia diurna diaria y/o accesos de sueño irresistibles (> 3 meses)
- Cataplejia típica y MSLT positivo
- Niveles bajos (≤ 110 pg/mL)

Narcolepsia Tipo 2 (Narcolepsia sin Cataplejia):

- Excesiva somnolencia diurna diaria (>3 meses)
- Ausencia de cataplejas
- MSLT positivo (Latencia media de adormecimiento <8 minutos, ≥ 2 SOREMS)
- Niveles de hipocretina-1 en LCR normales o no determinados

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la ICSD-3 (2014) para la narcolepsia tipo 1 y 2.

El test de latencias de sueño (TLMS - MSLT) (Carskadon y cols., 1986 y Roehrs y Roth, 1992) es una prueba complementaria para el diagnóstico con un nivel de evidencia I-II (Littner y cols., 2005). Mide la latencia de sueño y el número de adormecimientos directos en fase de sueño REM.

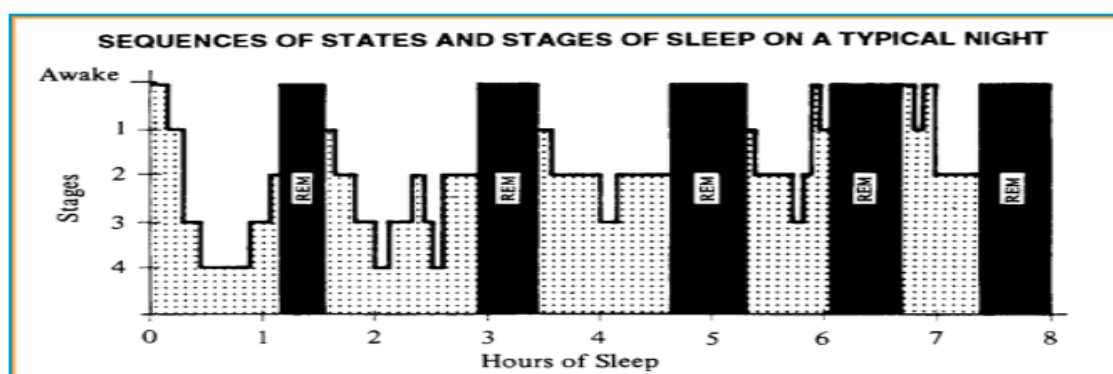


Figura 1. Hipnograma de sueño nocturno de un sujeto normal. La columna en negro (REM) muestra las fases REM, apareciendo la primera con una latencia normal (≥ 60 minutos).

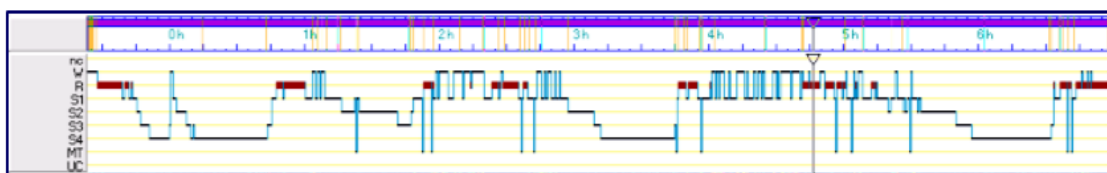


Figura 2. Hipnograma de un paciente diagnosticado de narcolepsia con cataplejía. La línea horizontal marcada en rojo muestra las fases REM, apareciendo una latencia REM muy acortada a escasos minutos del inicio del sueño (SOREM).

A la mañana siguiente después de la polisomnografía, dos horas después de haberse levantado tras el despertar, al paciente se le dan 5 oportunidades (5 siestas) para dormir durante 20 minutos (Figura 3). Consideraremos un MSLT positivo cuando la latencia media de sueño de las 5 siestas es menor o igual a 8 minutos y cuando además existen dos o más adormecimientos directos en fase de sueño REM (Carskadon y cols., 1986). Hemos de tener en cuenta que esta prueba tiene un porcentaje de falsos negativos del 20-30% frente a un 5-10% de falsos positivos (Mignot y cols., 2006).

Por lo que concierne al genotipo HLA de la Clase II, en la mayoría de los pacientes (98.8%) el alelo DQB1*0602 será positivo. Se trata de una prueba necesaria, pero no suficiente para diagnosticar una narcolepsia con cataplejía. La medición del nivel de hipocretinas en LCR se considera positiva si los niveles son menores de 100pg/mL. Es una prueba muy específica (99%) en pacientes con NC.

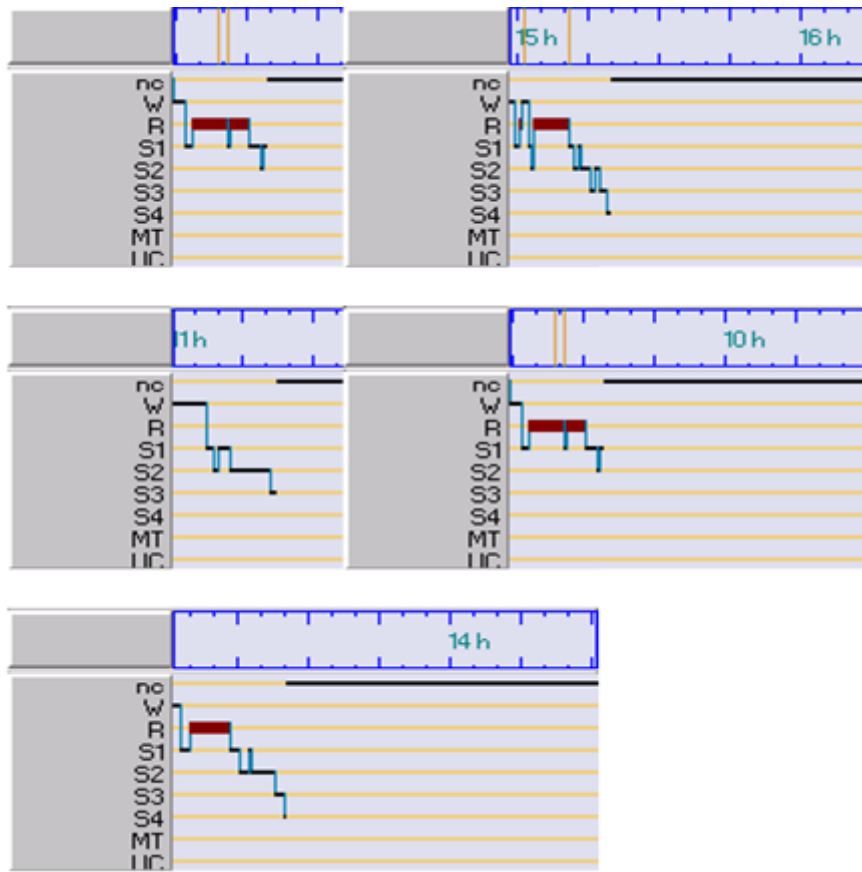


Figura 3. Hipnogramas de un MSLT con cinco registros de 20 minutos de duración, observándose en 4 de ellos un adormecimiento directo en fase de sueño REM.

2.1.6 Tratamiento

Dado que la narcolepsia con cataplejía es una enfermedad crónica, los pacientes requerirán tratamiento de por vida. En el tratamiento de la narcolepsia con cataplejía intervienen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Se debe informar exhaustivamente al paciente tanto sobre la naturaleza de su enfermedad, como sobre el tratamiento farmacológico disponible y sus efectos secundarios. Además, es necesaria una orientación laboral que puede completarse a través de un grupo de autoayuda como la *Asociación Española*

de Narcolepsia (www.narcolepsia.org). Las medidas psicosociales desempeñan una función importante en el tratamiento y proporcionan una ayuda psicológica y académica. En un estudio reciente 42.9% de los pacientes describen problemas de concentración en el día a día y 25.8% presentan dificultad para realizar las actividades de la vida diaria (Carter y cols., 2014)

La higiene del sueño es fundamental; el paciente debe dormir un número de horas suficiente y evitar la privación de sueño. Los horarios de acostarse y levantarse deben ser regulares y apropiados, incluso en los períodos vacacionales, lo que tiende a reforzar el ritmo circadiano vigilia-sueño. La prescripción de siestas programadas, de una a tres veces diarias y de 10-30 minutos de duración, pautadas a lo largo del día, suele ser muy eficaz. Estas siestas pueden disminuir la dosificación de los fármacos ya que el periodo 'refractario' al sueño, después de una siesta breve, tiene una duración entre 90 y 120 minutos. Si por razones laborales no se pueden dormir varias siestas, se procurará mantener al menos la de después de la comida.

El tratamiento farmacológico es en el momento actual sintomático y va encaminado a mejorar los síntomas cardinales que afectan, en mayor o menor medida, al paciente. Los accesos de sueño diurnos se tratan con medicamentos estimulantes. Los más utilizados son el metilfenidato y, desde hace unos años, el modafinil. El modafinil es un estimulante puro de los receptores alfaadrenérgicos postsinápticos, con interacción directa o indirecta con sistemas gabérgicos y serotoninérgicos; ejerce su acción mayor en el núcleo anterior del hipotálamo. Su ventaja es la ausencia de efectos secundarios periféricos sobre

el sistema cardiovascular. El modafinil tiene una semivida de 10-15 horas, no parece interferir con el sueño normal cuando se administra en una dosis matutina, tiene menos efectos secundarios que el metilfenidato, no parece producir tolerancia y tiene un potencial bajo de abuso. La cataplejía, las parálisis de sueño y las alucinaciones hipnagógicas se controlan satisfactoriamente con antidepresivos tricíclicos (imipramina, clormipramina, protriptilina) en dosis bajas (entre 30 y 40 mg diarios) y más recientemente con inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina) y norepinefrina (venlafaxina) y con el Oxibato Sódico (gammahidroxibutírico). Este último fármaco, mejora la calidad del sueño nocturno incrementando el sueño lento profundo (sueño de ondas lentas) y facilitando la liberación de hormona de crecimiento (GH). Está especialmente indicado para la excesiva somnolencia diurna y las cataplejías. Sin embargo, también se han observado buenos resultados a la hora de tratar alucinaciones hipnagógicas y parálisis de sueño (Morgenthaler y cols., 2007). Se ha administrado también en niños con buenos resultados.

Por último, los resultados de la eficacia de dosis elevadas de inmunoglobulinas por vía endovenosa, para el control de los primeros síntomas en la infancia, es controvertido.

El hecho de la aparente integridad funcional de los receptores Hcrt en muchos pacientes representa un aspecto importante para el desarrollo de fármacos nuevos en un futuro no muy lejano. Las hipocretinas podrían mejorar los síntomas de los narcolépticos con una eficacia mayor que los estimulantes convencionales. Los tratamientos habituales actúan a través de la transmisión monoaminérgica,

facilitando la liberación e inhibiendo la recaptación de catecolaminas y en menor medida de serotonina. Aunque las hipocretinas no se distribuyen con facilidad en el SNC (Sistema Nervioso Central), los agonistas del receptor Hcrt podrían ser eficaces, siempre y cuando los efectos secundarios no invaliden esta posibilidad. Además, los compuestos Hcrt pueden tener otras indicaciones: los antagonistas de los receptores Hcrt-1 como hipnóticos y los agonistas Hcrt-1 como antidepresivos.

Clínica	Guías EFNS	Guías AASM
<u>Excesiva somnolencia diurna</u>	Primera línea: -Modafinilo 100-400 mg/d -Oxibato sódico 4,5-9 g/d Segunda línea: -Metilfenidato 10-60 mg/d	Primera línea o standard: -Modafinilo 100-400 mg/d -Oxibato sódico 4,5-9 g/d Segunda línea o guideline: -Metilfenidato 10-60 mg/d
<u>Cataplejía</u>	Primera línea: -Oxibato sódico 4,5-9 g/d Segunda línea: -Antidepresivos tricíclicos (Clomipramina 10-75 mg/d)	Primera línea: -Oxibato sódico 4,5-9 g/d Segunda línea o guideline: -Otros antidepresivos (venlafaxina-reboxetina)
<u>Fragmentación del sueño</u>	Primera línea: -Oxibato sódico 4,5-9 g/d -Benzodiazepinas o hipnóticos	Primera línea: -Oxibato sódico 4,5-9 g/d

Tabla 3. Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía según las directrices de la AASM (2005) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) (Billiard y cols., 2006).

Una reciente revisión resume en dos pasos el tratamiento farmacológico. Un primer paso enfocado a encontrar un fármaco para solucionar el síntoma de la somnolencia diurna ya que tiene consecuencias importantes en el día a día (ámbito laboral, accidentes de tráfico, etc.) y cataplejías. En segundo lugar se tendrán en cuenta diversos aspectos de la vida del paciente, y en función del

malestar que originan el resto de los síntomas y los propios efectos adversos de cada medicación se ajustará la terapia para conseguir que la vida de estos pacientes presente la mayor calidad de vida posible (Thorpy y Dauvilliers 2014).

2.2 SUEÑO EN LA MUJER

Los distintos periodos fisiológicos por los que pasa una mujer a lo largo de su vida (pubertad, menstruación, embarazo y menopausia) se asocian con alteraciones del patrón de sueño y con distintos trastornos del mismo. Antes de profundizar en las características propias del sueño de la mujer, creo conveniente revisar los fundamentos del sueño normal en la vida adulta.

Con el descubrimiento de los movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) en 1953 por Aserinsky y Kleitman (Aserinsky y Kleitman., 1953) el sueño se divide en sueño no-REM (sin movimientos oculares rápidos) (NREM) y en sueño REM (con movimientos oculares rápidos). En el sueño NREM se distinguen varias fases del sueño definidas según criterios polisomnográficos, EEG (electroencefalograma), actividad muscular y movimientos oculares descritos por Rechtschaffen y Kales en su manual (Rechtschaffen and Kales, 1968).

Los ciclos de sueño están formados por sueño NREM y REM. Cada ciclo de sueño dura 60-90 minutos aproximadamente. Se observan de cuatro a seis

ciclos de sueño en un periodo normal de sueño. El sueño NREM está formado por Fase 1, Fase 2 y sueño de ondas lentas, sueño profundo o Fase 3+4. Recientemente la *American Sleep Disorders Association* (Collop y cols., 2007) ha modificado esos criterios y las fases se denominan N1, N2 y N3 además del REM. En los primeros ciclos de sueño predomina el sueño de ondas lentas mientras que en ciclos posteriores disminuye esta proporción y aumenta el de sueño REM.

Se han realizado varias investigaciones para conocer las diferencias entre el sueño de hombres y mujeres. Las mujeres gozan de una mejor calidad de sueño, definido por una latencia de sueño más corta y una mayor eficiencia de sueño (sueño total/tiempo en cama) en comparación con los hombres. Sin embargo, las mujeres son quienes refieren mayores quejas de insomnio y somnolencia diurna (un 58% frente a un 43%) a partir de la menopausia (Knutson 2005). El efecto de las hormonas femeninas se objetiva en la calidad del sueño y su disfunción, en el aumento de prevalencia de los trastornos del sueño.

2.2.1 Menarquia

Hasta la pubertad las diferencias del sueño entre géneros no son tan destacadas. Es a partir de entonces cuando el estrés ambiental, los cambios hormonales y afectivos participan en las alteraciones del sueño. Se ha estudiado la relación entre la calidad de sueño y desarrollo puberal en un grupo de sujetos con edades comprendidas entre los 12 y los 16 años y se concluyó existía una

relación entre el desarrollo puberal de las jóvenes y los problemas de sueño (insomnio, cansancio y sueño insuficiente). Sin embargo no se daba esta relación entre los jóvenes de género masculino (Knutson 2005).

Hay estudios que reflejan las diferencias de la calidad de sueño de manera objetiva y síntomas subjetivos en las distintas fases del ciclo menstrual. En la fase lútea se ha comprobado como acontecen más interrupciones del sueño, una latencia de sueño REM aumentada, una mejor calidad de sueño subjetiva y una eficiencia de sueño menor (Driver y cols., 1996).

Las clasificaciones de 2005 y 2014 (ICSD-2 e ICSD-3) incluyen la hipersomnia relacionada con la menstruación como patológica. Se describe como episodios recurrentes de hipersomnia asociados al ciclo menstrual que cesan una vez terminada la menstruación. Este trastorno suele comenzar con la menarquia. En algunas ocasiones es incluso necesario un tratamiento con anticonceptivos orales (Billiard y cols., 1975).

2.2.2 Embarazo y Lactancia

Durante el embarazo alrededor del 70% de las mujeres presentan algún trastorno del sueño. No hay que olvidar los trastornos de sueño pre-existentes que empeoran con el embarazo. Todo ello se justifica por los cambios hormonales, fisiológicos, conductuales y psíquicos que sufre la mujer durante la gestación. Los cambios de los niveles de las principales hormonas del embarazo

(estrógenos, progesterona, prolactina y cortisol) originan distintas alteraciones dependiendo del trimestre del embarazo.

El primer trimestre se caracteriza por un sueño fragmentado y un aumento de la somnolencia diurna debido fundamentalmente al aumento de la progesterona (Pien y cols. 2004). No solo las hormonas son la causa fundamental de estos trastornos, los cambios físicos tales como lumbalgia, nicturia, náuseas, etc., tampoco favorecen que la mujer tenga un sueño reparador. Se observa una relación entre la calidad de sueño en fases tempranas y la depresión en la fase final del embarazo (Skouteris y cols., 2008).

En el segundo trimestre únicamente destaca la fragmentación ya mencionada. En el tercer trimestre los trastornos son de etiología multifactorial (físicos, hormonales y psíquicos). El número de despertares aumenta fundamentalmente por cambios físicos (nicturia, lumbalgia, movimientos fetales, reflujo gastro-esofágico, etc.) y la latencia de sueño se alarga tanto por cambios físicos (ej. obesidad) como psicológicos (la mujer se preocupa por el parto y todo lo que implica). El sueño cambia y se hace más superficial (aumenta el porcentaje de sueño superficial y disminuye la proporción de fase REM). La eficiencia de sueño se reduce y permanecerá así hasta el cuarto mes posparto (Pien y cols., 2004). El sueño en el posparto se ve afectado por la responsabilidad adquirida, el cuidado del recién nacido, las tomas nocturnas, etc., todo ello, junto con los bruscos cambios hormonales tras el parto acentúan la mala calidad de sueño (Abbott y cols., 2013).

Los **parámetros del sueño** también varían en función de los trimestres gestacionales. Durante el primer trimestre aumentará el tiempo total de sueño (entre 0,5 y 0,7 horas), aumentando la eficiencia de sueño y el porcentaje de sueño de ondas lentas. En el segundo trimestre predominan las quejas de insomnio y sueño no reparador. A esto se suma una disminución del tiempo total de sueño y un aumento del porcentaje de sueño de ondas lentas en relación al primer trimestre. En el tercer trimestre se producen las mayores quejas con respecto al sueño. Este trimestre se caracteriza por un decremento del sueño total y un aumento de los despertares totales (Schweiger 1972). Las razones más frecuentes que alegan las embarazadas son aumento de la frecuencia urinaria, reflujo gastro-esofágico, malestar general, movimientos fetales y calambres musculares. Alrededor de un 30% también se queja de dolor de espalda nocturno (Fast y cols., 1989).

En un estudio de una muestra de mujeres en el tercer trimestre del embarazo se observa un aumento de la vigilia durante el sueño, una disminución del sueño REM y un aumento del número de microdespertares (Hertz y cols., 1992). Las mujeres presentaban un sueño no reparador y fragmentado debido a un aumento de la nicturia, calambres musculares, dolor lumbar, reflujo gastro-esofágico y dificultad respiratoria secundaria al aumento del volumen abdominal. Es en esta época cuando descende el porcentaje del sueño de ondas lentas y sueño REM y aumenta la proporción de sueño superficial. El descenso de fase REM parece consecuencia de un aumento del nivel de estrógenos.

2.2.3 Menopausia

En la menopausia se produce una disminución del estradiol y de la testosterona y un incremento de la hormona folículo estimulante y luteinizante. Existen claros cambios físicos que contribuyen al insomnio: sofocos, cambios del estado de ánimo y comorbilidad con otros trastornos del sueño (SAS y SPI). Lo que sí parece claro es que el tratamiento hormonal sustitutivo ayuda a mejorar la calidad de sueño subjetiva los sofocos y la eficiencia del sueño. Los estrógenos sintéticos mejoran parámetros objetivos de sueño: aumenta el porcentaje de fase REM y acorta la latencia de sueño. Por otro lado, las mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo la prevalencia de SAS se reduce a la mitad en relación a las mujeres no tratadas.

2.3 NARCOLEPSIA EN LA MUJER EMBARAZADA

En la actualidad se conocen pocos datos acerca de la evolución y desarrollo del embarazo en mujeres narcolépticas. Si tenemos en cuenta los cambios sufridos en una mujer durante un embarazo (hormonales, esqueléticos, cardiovasculares, físicos, respiratorios, metabólicos, renales, etc.), es de gran importancia tener en cuenta la narcolepsia para el desarrollo y control tanto de la embarazada como del feto. Un estudio retrospectivo realizado en 47 mujeres narcolépticas, 29 de ellas con síntomas de narcolepsia antes o durante el embarazo y 18 con síntomas después del parto muestra que no existen diferencias significativas durante el embarazo, ni en los recién nacidos, en ambos

grupos de mujeres narcolépticas (Maurovich-Horvat y cols., 2010). Cabe mencionar, que a pesar de que el tamaño muestral fue pequeño (N:47), la incidencia de complicaciones no severas es mayor en el grupo de mujeres narcolépticas (edema 26%, anemia 10%, intolerancia a la glucosa 9%, diabetes mellitus tipo II 3%, hipertensión 10%) en comparación al grupo de mujeres que no mostraron síntomas hasta después del parto (edema 9%, hipertensión 3%).

Además del mencionado artículo (Maurovich-Horvat y cols., 2010) y empezando por los trabajos más actuales mencionaremos el caso de una gestante de 38 semanas con antecedentes de narcolepsia con cataplejia a la que se practica, por esta causa, una cesárea con anestesia regional sin ningún contratiempo a pesar de tener presentes las complicaciones causadas por las posibles cataplejas. Se enfatiza la importancia de tener un equipo multidisciplinar de obstetras y anestesistas así como de un equipo capaz de controlar las posibles cataplejas surgidas durante la punción lumbar y evitar posibles complicaciones (Soltanifar y cols., 2010). De igual manera, se describe el caso de otra paciente embarazada con narcolepsia con cataplejia con un parto con anestesia epidural sin complicaciones (Dounas y cols., 2002).

Ping y colaboradores describen una embarazada de 32 años diagnosticada de narcolepsia con cataplejia que desarrolla un status catapléjico y requiere una cesárea de urgencia para evitar complicaciones (Ping y cols., 2007). Williams y colaboradores (2008) describen el caso de una paciente embarazada diagnosticada de acidosis tipo II a la que se le practicó una cesárea debido al alto riesgo de sufrir cataplejas durante la dinámica de parto. Hoque y

colaboradores (2008) publica el manejo de pacientes narcolépticas durante el embarazo, parto y lactancia materna. Estas recomendaciones no están basadas en investigaciones sino en opiniones expertas.

2.3.1 Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la narcolepsia con cataplejia durante el embarazo existen pocas referencias al respecto. Hoque y colaboradores (2008) describe como los estimulantes han de ser suspendidos desde el momento que se decide buscar un embarazo, durante el embarazo y hasta que finalice la lactancia salvo que, hablando con la paciente y explicando los riesgos y beneficios ésta decida seguir adelante con el tratamiento. A la hora de valorar parto natural o cesárea, el autor considera que en las pacientes con NC, la cesárea, previene las posibles consecuencias de cataplejas durante el expulsivo.

En el caso de modafinil, estudios teratógenos realizados en animales no demuestran evidencia de daño en el feto (FDA categoría B) (Tabla 4). Sin embargo, el modafinil no está recomendado en mujeres embarazadas debido a la escasez de estudios al respecto (Billiard y cols., 2011). Por este motivo es muy importante que la mujer lo suspenda en el momento que decida quedarse embarazada.

El oxibato sódico parece la mejor opción ya que pertenece a la categoría B (Hoque y cols., 2008). Diversos autores coinciden que si para una mujer es imprescindible conducir mientras está embarazada, el oxibato sódico es la medicación con riesgo menor (categoría B) (Littner y cols., 2001 y Wise y cols., 2007). Por otro lado Billiard et al. es contrario a esta opinión y prohíbe el uso de este medicamento durante el embarazo (Billiard y cols., 2011).

Categoría A	Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre (y tampoco hay evidencia de riesgo en el tercer trimestre), siendo remotas las posibilidades de daño fetal.
Categoría B	Estudios sobre animales gestantes no han demostrado daño fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o los estudios en animales han mostrado efectos adversos (distintos a disminución de la fertilidad) que no se han confirmado en estudios controlados en mujeres en primer trimestre de embarazo (sin existir evidencia de riesgo en restantes trimestres).
Categoría C	Estudios sobre animales gestantes han demostrado efectos adversos fetales (teratogénicos, embriocidas u otros), no existiendo estudios controlados en mujeres gestantes, o no se dispone de estudios en animales o en mujeres. Estos fármacos solo deben emplearse cuando el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Categoría D	Existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios de su uso en mujeres gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo
Categoría X	Estudios en animales o seres humanos han demostrado anomalías fetales, o existe evidencia de riesgo fetal basado en la experiencia existente en humanos, o ambos, y el riesgo del uso en el fármaco en mujeres gestantes claramente sobrepasa cualquier posible beneficio. Estos fármacos están contraindicados en mujeres que están o puedan estar embarazadas.

Tabla 4. Clasificación de factores de riesgo del uso de medicamentos durante el embarazo. *Food and Drug Administration (FDA) de EEUU.*

Después del parto, la mujer deberá decidir si prefiere lactancia materna o artificial. Si decide esta segunda opción podrá reanudar su tratamiento para la narcolepsia con cataplejía con normalidad. Si por el contrario prefiere lactancia materna deberemos tener en cuenta algunas consideraciones. Se ha descrito un único caso donde metilfenidato no se excretaba en leche materna pero un caso aislado no es suficiente para recomendar esta medicación (Spigset y cols., 2007 y Billiard y cols., 2011). Sin embargo, las opiniones sobre los

medicamentos que se pueden o no utilizar durante el embarazo van cambiando a lo largo del tiempo. Recientemente la FDA, la EMA (European Medicine Agency) y la SPC (Summary of Product Characteristics) han considerado como fármacos de elección en el tratamiento de la Narcolepsia: Modafinil, Oxibato Sódico, Metilfenidato, Dextroanfetamina, Seleginina, Venlafaxina, Clorimipramina y Fluoxetina) dentro de la categoría C (Thorpy y cols., 2013).

Tras realizar una revisión, Thorpy y colaboradores recomiendan suspender todo tratamiento para la narcolepsia durante la gestación, parto y lactancia con el fin de minimizar los efectos teratogénicos y complicaciones derivadas. Aun así, concluyen toda decisión será tomada de forma individual para cada caso.

No olvidemos, que independiente de los fármacos, conviene pautar siestas reparadoras a lo largo del día coincidiendo con las siestas del recién nacido y regularidad en los horarios de sueño y vigilia. Los antidepresivos tampoco están recomendados durante el tiempo que dure el embarazo y la lactancia.

2.4 COMORBILIDAD EN LA MUJER NARCOLÉPTICA EMBARAZADA

En este apartado mencionaremos brevemente algunas patologías comórbidas a la NC en la mujer embarazada.

Trastornos respiratorios

El embarazo está asociado a distintos cambios fisiológicos y hormonales que colocan a la mujer en una situación de riesgo para desarrollar trastornos respiratorios durante el sueño o empeorar aquellos trastornos respiratorios ya existentes.

El ronquido es frecuente durante el embarazo y aparece en el 14% de las mujeres durante el tercer trimestre versus el 4% de casos control (equiparados según la edad). Este hecho se justifica por el nivel elevado de progesterona y estrógeno. Los estrógenos están relacionados con los cambios de la vía aérea superior entre los que destacan edema, hipersecreción de moco e hiperemia. Estos cambios incrementan la resistencia de la vía aérea (Wise y cols., 2006). Un aumento de la resistencia en la nasofaringe puede contribuir a la formación de apneas al originar una excesiva presión negativa y por ello un colapso de la faringe al paso del aire. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se produce una obstrucción nasal debido al aumento de estrógenos. Es frecuente el edema, epistaxis, rinitis vasomotora y aumento de secreciones (Elkus y cols., 1992).

Insomnio

El insomnio es una queja frecuente durante el embarazo que se acentúa a partir del segundo trimestre. Este trastorno está asociado a los cambios físicos que produce el embarazo y a las consecuencias de dichos cambios. Entre las causas más habituales se encuentran: la dificultad de poder adoptar la posición

habitual por la paciente, lumbalgia, los movimientos fetales, los calambres musculares, la frecuencia urinaria, etc. (Oyiengo y cols., 2014). Es más razonable justificar el insomnio por los cambios físicos que por los cambios hormonales, de hecho la progesterona alcanza niveles elevados durante la gestación y es conocido su poder hipnótico.

Síndrome de piernas inquietas

El SPI es una enfermedad neurológica relacionada con el embarazo. La mayoría de los casos son secundarios a falta de hierro, anemia, e hipotiroidismo. Sin embargo, existen casos primarios (de origen genético) en los que la mujer ya padece el síndrome y los síntomas se agravan al quedarse embarazada. En los casos secundarios, los síntomas aparecen durante el tercer trimestre y desaparecen rápidamente tras el parto. En los casos primarios las mujeres presentarán clínica durante toda la gestación. Por ello, se piensa que la alta prevalencia se debe a la hemodilución y a la anemia concomitante ocurrida durante el embarazo. Como consecuencia se produce un sueño fragmentado, insomnio, y aumento de la somnolencia diurna. Además la embarazada con frecuencia presentará asociado al SPI movimientos periódicos de las piernas y calambres musculares que empeorarán aún más la calidad y cantidad de sueño.

En cuanto al tratamiento deberemos evitar la primera línea de actuación en el SPI por ser teratogénica. Nos centraremos en las medidas no farmacológicas (ejercicio medidas de higiene del sueño, etc.) y suplementos de hierro.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Tras analizar los datos presentes en la literatura científica sobre la narcolepsia, gestación y parto, así como sobre la asociación con otras patologías del sueño comórbidas y su tratamiento, se han planteado para este estudio la siguiente hipótesis y objetivos.

Las pacientes diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía presentan mayor número de complicaciones durante el embarazo, parto, puerperio y el recién nacido, en relación a las mujeres sanas. Asimismo, los recién nacidos muestran efectos negativos, dificultades y características diferentes al nacer en relación a los recién nacidos de mujeres sanas. La narcolepsia con cataplejía repercute negativamente en el desarrollo del embarazo, parto, recién nacido y puerperio.

3.2 OBJETIVOS

Para poder comprobar esta hipótesis, se han planteado los siguientes objetivos.

1. Estudiar de manera retrospectiva un grupo de pacientes narcolépticas y sus características de embarazo, parto y periodo perinatal, incluida la evaluación del recién nacido.

2. Comparar los hallazgos obtenidos con un grupo control e identificar, si existen, diferencias significativas.
3. Analizar estos resultados y proponer medidas para el futuro, para que obstetras, neonatólogos, pediatras, especialistas del sueño y pacientes sean conscientes de esta enfermedad y de sus riesgos, y cómo prevenir los problemas que puedan surgir durante el embarazo, parto, periodo perinatal y en el recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder demostrar la hipótesis planteada, se ha establecido el siguiente diseño de estudio así como los materiales y metodología que se detallan a continuación.

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio propuesto es observacional retrospectivo de una serie de casos y controles.

Casos:

- Una muestra de 25 pacientes diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía (NL) para determinar las características de sus embarazos, partos, recién nacidos y puerperios, así como la edad de comienzo de la narcolepsia, la medicación indicada para la enfermedad durante el embarazo y la existencia de patologías de sueño comórbidas en el momento del estudio.

Controles:

- Una muestra de 75 mujeres de la población general (C), agrupadas por década de nacimiento, para determinar las características de sus embarazos, partos, recién nacidos y puerperios.

- Comparación de la serie de pacientes con NC y del grupo control de la población general, apareada por década de nacimiento, para establecer la influencia de la NC sobre el embarazo, parto, puerperio y recién nacidos.

4.2 MUESTRA DE PACIENTES CON NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA

Se ha seleccionado una muestra de 25 pacientes (N = 25 mujeres) diagnosticadas de narcolepsia con cataplejia (NL). Todas las pacientes son portadoras del haplotipo HLA-DQB1*06:02. Las pacientes han sido diagnosticadas en los últimos 20 años en la Unidad de Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón, y han sido tomadas de la correspondiente base de datos de dicha unidad.

4.2.1 Diagnóstico de la narcolepsia con cataplejia

En la Unidad de Sueño, se realiza una historia clínica completa incluyendo antecedentes personales/familiares, medicación, exploración física y antropométrica (Peso, Talla e Índice de Masa Corporal) así como una exploración neurológica. Todas las pacientes cumplimentan unos cuestionarios

específicos: Escala de Somnolencia Epworth (ESS) (Anexo 1) (Johns 1991), Escala de Narcolepsia de Ullanlinna (Ullanlinna Narcolepsy Scale (Anexo 2) (Hublin y cols., 1994) y el Cuestionario de Stanford (Stanford Cataplexy Questionnaire, (Anexo 3, preguntas 1-21) (Anic-Labat y cols., 1999).

Como ya se ha detallado en la Introducción, el estudio clínico se completa con un estudio de laboratorio que consiste en: un registro polisomnográfico nocturno (PSG), seguido a la mañana siguiente de una prueba de latencia múltiple de sueño (MLST) y determinación del haplotipo HLA-DQB1*06:02 en todos los casos.

Los registros PSG han sido analizados de forma manual, por médicos especialistas, en épocas de 30 segundos de acuerdo a los criterios de Rechtschaffen y Kales (Rechtschaffen y Kales, 1968).

El diagnóstico de narcolepsia se ha realizado de acuerdo a los criterios de la American Academy of Sleep Medicine ICSD-2 e ICSD-3.

4.3 GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL

Para comparar las características de embarazo, parto, recién nacidos y puerperio obtenidas en la muestra total de pacientes con NC (N = 25) con respecto a la población general, se ha seleccionado un grupo control (N= 75, 3

controles por cada caso) elegido al azar de entre las acompañantes y familiares no consanguíneas de las pacientes que han acudido a la Unidad de Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón. La muestra ha sido seleccionada durante los 6 primeros meses de 2014. Todas las mujeres de este grupo control han sido apareados por edad (utilizando como referencia la década de nacimiento) con las pacientes de la muestra NL.

4.4 METODOLOGÍA

A todas las mujeres de ambos grupos (NL y C) se les ha pedido que respondan presencialmente, de forma voluntaria y anónima, un cuestionario tomando como base el utilizado en el artículo de Maurovich-Horvat y colaboradores de 2014, debidamente traducido al castellano (Anexo 4 y 5). El cuestionario consiste en:

- Una primera parte que incluye preguntas dirigidas a describir las características de cada **embarazo** que ha tenido cada mujer (realizado en NL y C).
- Una segunda parte consistente en preguntas sobre cada **parto** y sus características (realizado en NL y C).
- Una tercera parte consistente en preguntas sobre cada **recién nacido** y sus características (realizado en NL y C).
- Una cuarta parte consistente en preguntas sobre cada **puerperio** y sus características (realizado en NL y C).

- Una quinta parte consistente en preguntas relacionadas con la **narcolepsia**. Contestado únicamente por el grupo NL.

En total han sido considerados como válidos un total de 100 cuestionarios, 25 casos y 75 controles, 3 controles por cada caso.

VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables estudiadas han sido las siguientes:

1. Características del grupo de mujeres narcolépticas (NL) y del grupo control (C):

- Número total de casos (NL) y controles (C)
- Número de enfermedades al comienzo del embarazo y detalle de las mismas
- Número de siestas semanales (antes del embarazo, durante el embarazo y tras el parto)
- Número total de embarazos en NL y C
- Número total de recién nacidos en NL y C
- Enfermedades que presentan las mujeres en el momento actual

2. Parámetros para comparar en ambos grupos durante el Embarazo:

- Número de abortos y etiología de los mismos
- Número de embarazos precedidos por un aborto
- Número de embarazos de riesgo y causa de los mismos
- Número de mujeres que han fumado durante el embarazo

- Número de mujeres que han bebido alcohol durante el embarazo

3. Parámetros para comparar en ambos grupos durante el Parto:

- Edad gestacional (en semanas)
- Duración del parto en horas
- Porcentaje de partos inducidos o espontáneos en cada grupo y etiología de los mismos
- Número de Cesáreas en cada grupo y etiología de las mismas
- Complicaciones durante el parto y detalle de las mismas

4. Parámetros para comparar en ambos grupos en relación a los Recién Nacidos:

- Peso en gramos (gr.)
- Talla en centímetros (cm.)
- Test de Apgar (valor al minuto de nacer y a los 5 minutos)
- Número de reanimaciones realizadas a los recién nacidos tras el parto y detalle de las causas
- Complicaciones perinatales y listado de las mismas

5. Parámetros para comparar en ambos grupos en el periodo del Puerperio:

- Estado de ánimo de las mujeres durante el puerperio. Para ello se han presentado tres respuestas posibles y se ha preguntado cuál de las respuestas se adecuaba más al estado de ánimo que presentaban tras dar a luz

- Número de mujeres que alimentaron a los recién nacidos mediante lactancia materna y durante cuánto tiempo

6. Parámetros exclusivos de las narcolépticas (NL):

- Edad comienzo de la enfermedad
- Número de NL que tomaron medicación indicada para la Narcolepsia durante el embarazo y tipo(s) de medicamentos
- Otras enfermedades de sueño comórbidas y detalle de las mismas
- Resultado del estudio inmunogenético HLA-DQB1*06:02

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Ha sido realizado por la Unidad de Estadística de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital General Gregorio Marañón.

Estudio del grupo casos y del grupo control

Las variables numéricas (edad de inicio de la NC, número de siestas/semanales, duración de la gestación en semanas, peso del recién nacido, etc.) se expresan en media y desviación típica o como mediana y percentil 25 y 75 dependiendo del tamaño de los grupos y de la normalidad de los datos. El análisis de normalidad se estudió mediante histogramas de frecuencias y con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la comparación de los valores numéricos de los grupos, se han utilizado pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney o prueba de suma de rangos de Wilcoxon) eligiendo las más adecuadas en función de la normalidad de los datos y del tamaño de los grupos.

La asociación entre variables categóricas (abortos sufridos, complicaciones durante el parto, ingesta de alcohol durante el embarazo, etc.) y la narcolepsia, se estudió mediante la prueba χ^2 cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se utilizaron siempre pruebas bilaterales y se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

4.6 HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

A cada mujer que se le propuso participar en el estudio se le entregó un documento escrito denominado “Hoja informativa para la participación voluntaria en un estudio de investigación” en el que se referían el objetivo y descripción del estudio, beneficios y riesgos posibles derivados de su participación en el mismo,

confidencialidad de los datos de carácter personal, así como datos de contacto del médico responsable del estudio, tal y como se presenta en el Anexo 6.

Este documento fue redactado con un vocabulario que permitía que su contenido fuese comprensible.

El investigador informó a las pacientes sobre la naturaleza voluntaria de su participación y que no suponía ningún cambio en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría en caso de decidir no participar. Contestó a sus dudas y preguntas de acuerdo con la normativa vigente.

Las mujeres participantes en el estudio podían revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin explicaciones y sin que por ello se derivase para ellas responsabilidad ni perjuicio alguno.

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ha realizado de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects; WMA, Helsinki 1964), enmendadas durante su 64ª Asamblea General (Brasil, octubre de 2013), así

como la Ley de Protección de Datos (LPD 15/1999) de carácter personal vigente en España.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE MUJERES NARCOLÉPTICAS Y DEL GRUPO CONTROL

Se incluyen un total de 100 mujeres, 25 de ellas pacientes diagnosticadas de Narcolepsia-Cataplejía procedentes de la Unidad de Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y 75 de ellas mujeres de la población general. Por cada caso (NL) se emparejó 3 controles (C) (teniendo en cuenta la década de nacimiento de cada mujer del grupo casos) para ganar potencia a la hora de realizar el análisis estadístico.

Del grupo de (NL), teniendo en cuenta la década de año de nacimiento presentamos:

- Década 1920: 1 paciente
- Década 1930: 3 pacientes
- Década 1940: 5 pacientes
- Década 1950: 1 paciente
- Década 1960: 1 paciente
- Década 1970: 13 pacientes
- Década 1980: 1 paciente

Las pacientes (NL) presentaron en total: 59 gestaciones. Todas las gestaciones fueron con un único embrión. Un caso presentó un recién nacido muerto (58 recién nacidos vivos).

Las mujeres pertenecientes al grupo control (C): 164 gestaciones, de las cuales 2 fueron embarazos gemelares en mujeres nacidas en la década de los 70. El 100% presentaron recién nacidos vivos (166 recién nacidos vivos).

El 48% de pacientes (NL) (denominadas “1 caso” en las tablas estadísticas) tuvo un único embarazo frente al 14,7% de las mujeres del grupo control (C) (denominadas “0 control” en las tablas estadísticas) ($P < 0,05$). Estas últimas presentan un porcentaje mayor en la categoría de 2 embarazos (62,7%) frente al 24% objetivado en el grupo (NL-casos). Para el resto de opciones no se encontraron diferencias significativas.

		GRUPO 0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
GRUPO	0 Control	164	100,0%	0	0,0%	164	73,5%
	1 Caso	0	0,0%	59	100,0%	59	26,5%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%
Nº de embarazos	1	11	14,7%	12	48,0%	23	23,0%
	2	47	62,7%	6	24,0%	53	53,0%
	3	11	14,7%	2	8,0%	13	13,0%
	4	4	5,3%	1	4,0%	5	5,0%
	5	2	2,7%	1	4,0%	3	3,0%
	6	0	0,0%	2	8,0%	2	2,0%
	8	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	Total	75	100,0%	25	100,0%	100	100,0%

Tabla 5. Número de embarazos en cada grupo.

El 27,1% de las pacientes presentaban alguna enfermedad previa al embarazo en comparación al 4,9% de las mujeres pertenecientes al grupo control ($P < 0,001$).

		GRUPO					
		0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
ENFERMEDADES DESDE COMIENZO EMBARAZO	0 No	156	95,1%	43	72,9%	198	89,2%
	1 Sí	8	4,9%	16	27,1%	24	10,8%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	222	100,0%

Tabla 6. Enfermedades diagnosticadas al comienzo de la gestación en ambos grupos.

		GRUPO					
		0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
ENFERMEDADES DESDE COMIENZO EMBARAZO	0 Sin enfermedad previa emb	156	95,1%	43	72,9%	199	89,2%
	1 TIROIDES	2	1,2%	2	3,4%	4	1,8%
	2 HIPERTENSION ARTERIAL	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	5 DEPRESION	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	7 EPILEPSIA	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	8 ASMA	0	0,0%	11	18,6%	11	4,9%
	9 LUPUS	2	1,2%	0	0,0%	2	,9%
	10 MIOCARDIOPAT. HIPERTRÓFICA	2	1,2%	0	0,0%	2	,9%
	11 COLITIS ULCEROSA	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	12 ESCLEROSIS MULTIPLE	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%

Tabla 7. Análisis de las enfermedades existentes al comienzo de la gestación en ambos grupos. (emb: embarazo)

Si prestamos atención a las categorías existentes dentro de esta pregunta, comprobamos el asma extrínseca como única enfermedad que aparece con significación estadística ($P < 0,05$) al aparecer con mayor frecuencia en las pacientes narcolépticas frente al grupo control. En el resto de categorías señalamos con una ($P > 0,05$): un único caso de depresión en el grupo de narcolépticas (1,7%) frente a la inexistencia en el grupo control, enfermedades autoinmunes en narcolépticas de tipo tiroiditis (3,4%) frente al grupo control (1,2%) y Lupus (1,2% en grupo control frente a 0% en las narcolépticas).

En relación a las enfermedades que presentan ambos grupos en el momento del cuestionario, se encuentran asintomáticas el 36% de las pacientes y el 54.7% del grupo control ($P > 0,05$). Al analizar de manera detallada las enfermedades de las mujeres sintomáticas, se objetiva una tasa de cefalea del 24% en grupo de pacientes frente al 8% grupo control ($P < 0,009$). Existen diferencias entre ambos grupos pero ninguna con significación estadística.

		GRUPO2		1 Caso		Total	
		0 Control	%Col.	Nº	%Col.	Nº	%Col.
ENFERMEDADES EN EL MOMENTO ACTUAL	0 Sin enfermedad	41	54,7%	9	36,0%	50	50,0%
	1 TIROIDES	7	9,3%	4	16,0%	11	11,0%
	2 DIABETES TIPO 1 O TIPO 2	2	2,7%	2	8,0%	4	4,0%
	3 HIPERTENSION ARTERIAL	10	13,3%	4	16,0%	14	14,0%
	6 ACIDO ÚRICO ELEVADO	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	7 CEFALEA HABITUAL	6	8,0%	6	24,0%	12	12,0%
	8 ANTECEDENTE DE TCE	0	0,0%	3	12,0%	3	3,0%
	10 DEPRESION	1	1,3%	2	8,0%	3	3,0%
	11 OTROS TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	12 EPILEPSIA	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	13 COLITIS ULCEROSA	2	2,7%	0	0,0%	2	2,0%
	14 FIBRILACION AURICULAR	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	15 CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	16 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	2	2,7%	1	4,0%	3	3,0%
	17 LUPUS	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	18 PLAQUETAS	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	19 ANEMIA	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	20 VHC	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	21 HERNIA DISCAL	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	22 HERNIA DE HIATO	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	23 PARKINSON	1	1,3%	0	0,0%	1	1,0%
	24 ESCLEROSIS MULTIPLE	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	25 COLECISTECTOMIA	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	26 ASMA	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	27 NEURALGIA TRIGEMINO	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	28 GLAUCOMA	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	29 SD. OVARIO POLIQUÍSTICO	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	Total	75	100,0%	25	100,0%	100	100,0%

Tabla 8. Enfermedades que presentan en el momento actual las mujeres de ambos grupos.

Se preguntó a las mujeres cuantas siestas semanales dormían (antes de quedarse embarazadas / durante la gestación / al final del embarazo). Dentro del grupo control hubo pérdida de datos por no recordar la respuesta (33 datos

perdidos del total de 459 preguntas en las 3 categorías, equivalente al 7,18%). Los resultados indican un valor medio mayor (nº siestas/semanales) en el grupo de las pacientes en relación al grupo control. Al observar la mediana, ambos grupos coinciden.

GRUPO		N		Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
		Válidos	Perdidos						25	50	75
SIESTAS/ SEM. Previo	0 Control	154	10	,79	0,00	1,896	0	7	0,00	0,00	0,00
	1 Caso	59	0	6,78	7,00	7,278	0	35	1,00	7,00	8,00
SIESTAS/ SEM. Durante	0 Control	152	12	1,71	0,00	2,927	0	14	0,00	0,00	2,00
	1 Caso	59	0	7,24	7,00	7,050	0	35	1,00	7,00	8,00
SIESTAS/ SEM. Tras parto	0 Control	153	11	1,29	0,00	2,660	0	14	0,00	0,00	1,00
	1 Caso	59	0	8,44	7,00	8,059	0	42	1,00	7,00	14,00

Tabla 9. Número de siestas semanales en ambos grupos: antes del embarazo, durante el embarazo y al finalizar el embarazo.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN EN AMBOS GRUPOS

En el grupo control se observan 27 abortos de 164 embarazos (16,5%) en relación a 14 abortos de las 59 gestaciones (23,7%) de las narcolépticas ($P>0,05$). El 30,7% de las mujeres del grupo control presentó 1 único aborto en relación al 28% de las pacientes ($P<0,05$) (Tabla 10).

Catorce mujeres de las 25 (56%) controles presentaron una gestación tras el aborto sufrido al comparar con el 11,1% (grupo pacientes) con una diferencia estadísticamente significativa ($P<0,05$).

Se describe la etiología de los abortos: el 100% de los abortos fueron espontáneos en las pacientes narcolépticas mientras que en el grupo control: 70,4% fueron espontáneos, 14,8% fueron inducidos por razones médicas, el 3,7% fue consecuencia de un accidente de tráfico y el 11,1% fue por voluntad propia de la paciente (P= 0,064).

		GRUPO		1 Caso		Total	
		0 Control	%Col.	Nº	%Col.	Nº	%Col.
ABORTO	0 No	137	83,5%	45	76,3%	182	81,6%
	1 Sí	27	16,5%	14	23,7%	41	18,4%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%
Nº de abortos	0	50	66,7%	16	64,0%	66	66,0%
	1	23	30,7%	7	28,0%	30	30,0%
	2	2	2,7%	1	4,0%	3	3,0%
	5	0	0,0%	1	4,0%	1	1,0%
	Total	75	100,0%	25	100,0%	100	100,0%
Nº Embarazos post-aborto	0	5	20,0%	3	33,3%	8	23,5%
	1	14	56,0%	1	11,1%	15	44,1%
	2	4	16,0%	1	11,1%	5	14,7%
	3	1	4,0%	2	22,2%	3	8,8%
	4	1	4,0%	0	0,0%	1	2,9%
	5	0	0,0%	1	11,1%	1	2,9%
	6	0	0,0%	1	11,1%	1	2,9%
Total		25	100,0%	9	100,0%	34	100,0%

Tabla 10. Análisis de la frecuencia de aborto y número de abortos ocurridos en ambos grupos. Número de embarazos post-aborto en ambos grupos.

La gran mayoría se abstuvo de ingesta alcohólica durante el embarazo: 95,1% (grupo control) y 98,3% (grupo de pacientes). De igual forma, la mayor parte de las mujeres no fumaron durante la gestación, aunque en este caso, a pesar de no resultar estadísticamente significativo, las mujeres del grupo control fueron más permisivas: 87,2% se abstuvieron de fumar frente al 93,2% de las pacientes.

Comparando la evolución de las gestaciones (embarazos de riesgo), no existen diferencias significativas en ningún grupo. Sin embargo, al analizar las variables de las distintas causas de los embarazos de riesgo se constató que las pacientes narcolépticas presentan un 13,6% de embarazos con Diabetes Gestacional frente al 4,3% del grupo control ($P < 0,05$).

		GRUPO					
		0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
EMB RIESGO	0 No	135	82,8%	46	78,0%	181	81,5%
	1 Sí	28	17,2%	13	22,0%	41	18,5%
	Total	163	100,0%	59	100,0%	222	100,0%
Causa embarazo riesgo	0 No riesgo	136	82,9%	46	78,0%	182	81,6%
	1 DIABETES GESTACIONAL	7	4,3%	8	13,6%	15	6,7%
	2 INFECCIÓN	0	0,0%	2	3,4%	2	,9%
	4 CIR CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO	3	1,8%	0	0,0%	3	1,3%
	5 EMBARAZO GEMELAR	3	1,8%	0	0,0%	3	1,3%
	6 HEMORRAGIA PRETERMINO	0	0,0%	2	3,4%	2	,9%
	7 CONTRACCIONES PRETERMINO	4	2,4%	1	1,7%	5	2,2%
	8 FECUNDACION IN VITRO	2	1,2%	1	1,7%	3	1,3%
	9 EDAD MADRE	2	1,2%	0	0,0%	2	,9%
	10 VARICELA 1º TRIMESTRE	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	11 AMENAZA ABORTO	3	1,8%	0	0,0%	3	1,3%
	12 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	2	1,2%	0	0,0%	2	,9%
	13 ABORTOS RECURRENTE	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	14 HTA	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	15 PLACENTA PREVIA	0	0,0%	2	3,4%	2	,9%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%

Tabla 11. Embarazos de riesgo en ambos grupos y análisis de las causas. (EMB: embarazo, HTA: hipertensión arterial)

5.3 CARACTERÍSTICAS DEL PARTO EN AMBOS GRUPOS

La duración media de los embarazos fue de 39 semanas en ambos grupos [grupo control $39,6 \pm 1,8$ semanas, (rango 31-44); grupo pacientes $39,8 \pm 1,3$ (rango 36-42)] con una mediana de 40 semanas. La duración media de los partos fue de $11,8 \pm 13,7$ horas (rango 2-72) en los controles y de $14,19 \pm 10,5$

horas (rango 2-48) en los casos. La mediana alcanzó 8 horas en los controles y 10 en los casos.

Como se puede apreciar en la siguiente tabla (tabla 12) existe una relación estadísticamente significativa entre la narcolepsia y el tipo de parto (inducido/espontáneo). Se objetiva un mayor porcentaje de partos inducidos en los controles frente a los casos, a diferencia de los partos espontáneos, más frecuentes en el grupo de pacientes narcolépticas ($P < 0,009$).

Las causas por las cuales se indujeron los partos están descritas en la tabla 12, sin embargo debido a la diferencia de tamaño muestral de partos inducidos ($N = 36$ controles, $N = 4$ casos) no es posible encontrar asociación estadísticamente significativa. Dentro del grupo de pacientes, destacamos la etiología de los 4 casos existentes: 2 casos de preeclampsia, 1 caso por diabetes gestacional y 1 caso por rotura prematura de membranas como causas de inducción de parto.

		GRUPO		1 Caso		Total	
		0 Control	%Col.	Nº	%Col.	Nº	%Col.
PARTO	0 Espontáneo	127	77,9%	55	93,2%	182	82,0%
	1 Inducido	36	22,1%	4	6,8%	40	18,0%
	Total	163	100,0%	59	100,0%	222	100,0%
SI INDUCIDO CAUSA	-9 Desconocido	1	2,8%	0	0,0%	1	2,5%
	1 SUFRIMIENTO FETAL	6	16,7%	0	0,0%	6	15,0%
	3 POSTERMINO	17	47,2%	0	0,0%	17	42,5%
	4 CUELLO UTERO FAVORABLE	3	8,3%	0	0,0%	3	7,5%
	5 CESAREA PROGRAMADA	9	25,0%	0	0,0%	9	22,5%
	6 PREECLAMPSIA	0	0,0%	2	50,0%	2	5,0%
	7 DIABETES GESTACIONAL	0	0,0%	1	25,0%	1	2,5%
	8 ROT. PREMAT. MEMBR.	0	0,0%	1	25,0%	1	2,5%
	Total	36	100,0%	4	100,0%	40	100,0%

Tabla 12. Partos inducidos o espontáneos en cada grupo y etiología de los mismos. (ROT. PREMAT.MEMBR.: rotura prematura de membranas)

En cuanto a las complicaciones sufridas durante el parto, no se establecen diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos coinciden en presentar un 15,3% de embarazos con complicaciones.

Al detallar las causas de las complicaciones en el grupo de 9 pacientes que contestaron afirmativamente a esta pregunta:

- 1 caso fue debido a hemorragia intraparto
- 2 casos se debieron a sufrimiento fetal
- 2 casos como consecuencia de problemas relacionados con el cordón umbilical
- 2 casos fueron por placenta previa
- 1 recién nacido nació muerto
- 3 pacientes presentaron cataplejias durante el parto.

No pudimos conseguir más datos por parte de la paciente en relación al feto que nació muerto dado que no parió en este hospital y la paciente nació en la década de 1930.

		GRUPO 0 Control N°	%Col.	1 Caso N°	%Col.	Total N°	%Col.
COMPLIC DURANTE PARTO	0 No	138	84,7%	50	84,7%	188	84,7%
	1 Sí	25	15,3%	9	15,3%	34	15,3%
	Total	163	100,0%	59	100,0%	222	100,0%
Complicación durante el parto	-9 Desconocido	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	0 No complicaciones	139	84,8%	50	84,7%	189	84,8%
	1 HEMORRAGIA INTRAPARTO	5	3,0%	1	1,7%	6	2,7%
	2 SUFRIMEINTO FETAL	10	6,1%	2	3,4%	12	5,4%
	3 CRISIS HTA	3	1,8%	0	0,0%	3	1,3%
	4 CORDON	10	6,1%	2	3,4%	12	5,4%
	5 PLACENTA PREVIA	0	0,0%	2	3,4%	2	,9%
	6 NACIDO MUERTO	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	7 CATAPLEJIA	0	0,0%	3	5,1%	3	1,3%
	8 ATONIA UTERINA	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%

Tabla 13. Complicaciones durante el parto en ambos grupos y análisis de las mismas. (COMPLIC: complicación)

A pesar de observarse una tasa mayor de cesáreas en el grupo de pacientes, un 4% más elevada, la diferencia no es significativa. Sin embargo, sí se observa una mayor incidencia de “parto prolongado” (como causa principal de cesárea) en el grupo de pacientes narcolépticas (5,1% frente al 0,6%) ($P < 0,05$). Destacar el hecho de que en un único caso de las 59 gestaciones en mujeres narcolépticas, en el que se realizó una cesárea fue como consecuencia de la narcolepsia.

		GRUPO 0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
CESAREA	0 No	137	84,0%	47	79,7%	184	82,9%
	1 Sí	26	16,0%	12	20,3%	38	17,1%
	Total	163	100,0%	59	100,0%	222	100,0%
Causa cesárea	0 No complicaciones	138	84,1%	47	79,7%	185	83,0%
	1 GEMELAR	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	2 PRESENT. NALGAS	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	3 TRABAJO PARTO PROLONGADO	1	,6%	3	5,1%	4	1,8%
	4 FRACASO PARTO INDUCIDO	4	2,4%	2	3,4%	6	2,7%
	5 PARTO PRETERMINO	1	,6%	0	0,0%	1	,4%
	6 CESAREA PROGRAMADA (MOTIVOS OBSTÉTRICOS)	6	3,7%	3	5,1%	9	4,0%
	7 SUFRIMIENOT FETAL	8	4,9%	2	3,4%	10	4,5%
	8 PRESENT. CARA	1	,6%	1	1,7%	2	,9%
	9 DESPRENDIMEINTO RETINA	3	1,8%	0	0,0%	3	1,3%
	10 NARCOLEPSIA	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	11 PLACENTA PREVIA	0	0,0%	1	1,7%	1	,4%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%

Tabla 14. Cesáreas realizadas en cada grupo y análisis de la etiología de las mismas. (PRESENT.: presentación)

5.4 CARACTERÍSTICAS DEL RECIÉN NACIDO EN AMBOS GRUPOS

En relación al peso de los recién nacidos, se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa con una $P < 0,015$ en la media del peso en el

grupo de narcolépticas $3.449,78\text{g} \pm 568,56\text{g}$ (rango 2.490-4.800g) en relación a la del grupo control $3.102,50\text{g} \pm 481,89\text{g}$ (rango 1.600-4.210g).

Sin embargo, no hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa al estudiar la talla del recién nacido ($P<0,160$) y las puntuaciones del Test de Apgar ($P<0,135$). Además, ambas variables han presentado una elevada incidencia de pérdida de datos (Tabla 15).

GRUPO		N	
		Válidos	Perdidos
TALLA	0 Control	39	36
	1 Caso	15	10
APGAR	0 Control	12	63
	1 Caso	8	17

Tabla 15. Pérdida de datos en ambos grupos frente a las variables Talla del recién nacido y puntuación Test de Apgar.

En cuanto a la reanimación que precisaron los recién nacidos, ninguno dentro del grupo de los casos precisó reanimación a diferencia del 4,9% del grupo control.

		GRUPO 0 Control Nº	%Col.	1 Caso Nº	%Col.	Total Nº	%Col.
REANIMACION	0 No	155	95,1%	59	100,0%	214	96,4%
	1 Sí	8	4,9%	0	0,0%	8	3,6%
	Total	163	100,0%	59	100,0%	222	100,0%
CAUSA.REANIMACION	1 SUFRIMIENTO FETAL	4	50,0%	0	0,0%	4	50,0%
	2 ASPIRACION LÍQUIDO AMNIÓTICO	2	25,0%	0	0,0%	2	25,0%
	4 VUELTAS CORDON	1	12,5%	0	0,0%	1	12,5%
	5 NO CONOCIDO	1	12,5%	0	0,0%	1	12,5%
	Total	8	100,0%	0	0,0%	8	100,0%

Tabla 16. Número de reanimaciones realizadas a los recién nacidos de las mujeres de ambos grupos. Análisis de las distintas etiologías.

Las complicaciones que sufrieron los recién nacidos no están relacionadas con la narcolepsia de manera estadísticamente significativa a pesar de existir una incidencia mayor en el grupo de pacientes, 11,9% en relación al grupo control 7,3%. De igual forma no se muestran diferencias entre grupos al observar la etiología de las complicaciones. En ambos grupos la infección perinatal fue la causa más frecuente, seguida de la ictericia del recién nacido y, en el caso de las pacientes, las apneas del recién nacido y la comunicación interauricular (CIA).

		GRUPO 0 Control N°	%Col.	1 Caso N°	%Col.	Total N°	%Col.
COMPLIC. RN	0 No	152	92,7%	52	88,1%	204	91,5%
	1 Si	12	7,3%	7	11,9%	19	8,5%
	Total	164	100,0%	59	100,0%	223	100,0%
CAUSA.COMPLIC. RN	-9 Desconocido	0	0,0%	1	14,3%	1	5,3%
	1 ICTERICIA RN	2	16,7%	1	14,3%	3	15,8%
	2 ANEMIA	1	8,3%	0	0,0%	1	5,3%
	3 INFECCIÓN	5	41,7%	3	42,9%	8	42,1%
	4 AGENESIA MS	1	8,3%	0	0,0%	1	5,3%
	5 5 URETEROCELE	1	8,3%	0	0,0%	1	5,3%
	6 DISPLASIA CADERA	1	8,3%	0	0,0%	1	5,3%
	7 SD PRADER WILLI	1	8,3%	0	0,0%	1	5,3%
	8 APNEAS RN	0	0,0%	1	14,3%	1	5,3%
	9 CIA	0	0,0%	1	14,3%	1	5,3%
	Total	12	100,0%	7	100,0%	19	100,0%

Tabla 17. Complicaciones perinatales en ambos grupos y análisis de las etiologías.

5.5 CARACTERÍSTICAS DEL PUERPERIO EN AMBOS GRUPOS

El estado de ánimo deprimido de las madres tras el parto no ha sido una variable que haya resultado estadísticamente significativa ($P>0,05$). Ambos grupos contestaron de manera muy similar. A la pregunta de “cómo se sintieron en las semanas posteriores tras dar a luz en relación a la tristeza y cambios de humor”, el 94,9% de los casos y el 93,8% de los controles contestaron no

experimentar estos sentimientos o si los percibieron, de alguna manera lo controlaron gracias al apoyo de la familia, pareja, o amigos.

		GRUPO 0 Control N°	%Col.	1 Caso N°	%Col.	Total N°	%Col.
FRASE	1 Pensé en buscar ayuda médica o psicológica pero no lo hice	8	4,9%	3	5,1%	11	5,0%
	2 Estuve bajo trat. Psicolg. durante los meses post.	2	1,2%	0	0,0%	2	,9%
	3 No experimenté esos síntomas /Los controlé familia/pareja/amigos	152	93,8%	56	94,9%	208	94,1%
	Total	162	100,0%	59	100,0%	221	100,0%

Tabla 18. Estado de ánimo de las mujeres de ambos grupos durante el puerperio.(trat. Psicolog.: tratamiento psicológico; post: posteriores)

En cuanto a la alimentación de los recién nacidos mediante lactancia materna ambos grupos se decidieron, en porcentajes similares, por la alimentación natural. Pero, sí nos acercamos a evaluar el tiempo que permanecieron con lactancia materna se encuentra una relación altamente significativa en las pacientes en relación con el grupo control ($P<0,01$).

Un alto porcentaje de las mujeres del grupo control decidieron amamantar a sus hijos hasta 6 meses (72,9%) en relación a las narcolépticas (34,8%). Sin embargo, fueron estas últimas las que mantienen la lactancia materna pasados 13 meses (32,6%) y no las del grupo control (8,5%).

		GRUPO 0 Control N°	%Col.	1 Caso N°	%Col.	Total N°	%Col.
LACTANCIA	0 No	35	21,3%	12	20,7%	47	21,2%
	1 Si	129	78,7%	46	79,3%	175	78,8%
	Total	164	100,0%	58	100,0%	222	100,0%
CUANTO.LACTANCIA	1 HASTA 6M	94	72,9%	16	34,8%	110	62,9%
	2 HASTA 7-12M	24	18,6%	15	32,6%	39	22,3%
	3 MAS DE 13M	11	8,5%	15	32,6%	26	14,9%
	Total	129	100,0%	46	100,0%	175	100,0%

Tabla 19. Alimentación de los recién nacidos de ambos grupos mediante lactancia materna y duración en meses de la misma. (M: meses)

5.6 PARÁMETROS EXCLUSIVOS DEL GRUPO DE PACIENTES

El 100% de las pacientes fueron HLA-DQB1*06:02 positivo. La edad media de comienzo de la narcolepsia fue $17,7 \pm 7,4$ años (rango, 9-37) y la mediana de 15 años.

En relación a la medicación indicada para la narcolepsia tomada durante el embarazo, únicamente el 24% tomó medicación frente al 40% (36% fueron datos perdidos). El Modafinil fue el fármaco más utilizado (5,1%) seguido por el Metilfenidato (3,4%). Fluoxetina, Clorimipramina e Imipramina fueron utilizados con un porcentaje de 1,7% cada uno.

Si describimos cada caso por separado objetivamos:

- **Caso 1 (nacida década 1930):**
Tomó medicación pero no recuerda cual ni cuando fue suspendida.
No presentó complicaciones durante el embarazo,
40 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo y sin complicaciones,
3.400g, Apgar (dato perdido),
El recién nacido no precisó reanimación ni existieron complicaciones durante el periodo neonatal.

- **Caso 2 (nacida década 1970):**
Se suspendió Fluoxetina y Metilfenidato en el 2º mes de gestación.
No presentó complicaciones durante el embarazo,
40 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo y sin complicaciones,
3.150g, Apgar (dato perdido),
El recién nacido no precisó reanimación ni existieron complicaciones durante el periodo neonatal.

- **Caso 3 (nacida década 1970):**
Se suspendió Modafinil y Clorimipramina en el 3º mes de gestación.
Presentó una infección durante el embarazo,
39 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo, sufrió una cataplejía durante el parto,
2.690g, Apgar (9/10),
El recién nacido no precisó reanimación, pero fue diagnosticado de una infección durante el periodo neonatal.

- **Caso 4 (nacida década 1970):**
Tomó Modafinil y Metilfenidato.
No recuerda hasta cuando tomó la medicación.
No presentó complicaciones durante el embarazo,
40 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo, sin complicaciones,
3.330g, Apgar (10/10),
El recién nacido no precisó reanimación, pero fue diagnosticado de infección durante el periodo neonatal.

- **Caso 5 (nacida década 1970):**
Se suspendió Imipramina en el 1º mes de embarazo.
Presentó Diabetes Gestacional durante el embarazo,
40 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo y sin complicaciones,
3.280g, Apgar (dato perdido),
El recién nacido no precisó reanimación ni existieron complicaciones durante el periodo neonatal.

- **Caso 6 (nacida década 1980):**
Se suspendió Modafinil en el 4º mes de gestación.
No presentó complicaciones durante el embarazo,
40 semanas de edad gestacional,
Parto espontáneo y sin complicaciones,
3.560g, Apgar (9/10),
El recién nacido no precisó reanimación ni existieron complicaciones durante el periodo neonatal.

		Nº	%Col.
MEDICACIÓN NARCOLEPSIA ANTES Y DURANTE EMB	No	10	40,0%
	Dato perdido	9	36,0%
	Sí	6	24,0%
	Total	25	100,0%
MEDICACIÓN NARCOLEPSIA	Sin medicación narcolep	54	91,5%
	FLUOXETINA 20	1	1,7%
	MODAFINIL	3	5,1%
	METILFENIDATO	2	3,4%
	CLORIMIPRAMINA	1	1,7%
	IMIPRAMINA	1	1,7%
	Total	59	100,0%
CUANDO SE SUSPENDE	PRIMER MES	2	50,0%
	TERCER MES	1	25,0%
	CUARTO MES	1	25,0%
	Total	4	100,0%

Tabla 20. Número de pacientes que tomaron medicación indicada para la narcolepsia, antes y durante el embarazo. Análisis de los medicamentos y mes durante el cual se suspendió el tratamiento. (EMB: embarazo)

El 32% de las pacientes diagnosticadas de narcolepsia presentaron enfermedades de sueño comórbidas de entre las cuales destacan en primer lugar: Síndrome de piernas inquietas (SPI) y los movimientos periódicos de las piernas (MPP), seguidas por el SAS y el trastorno de conducta del sueño REM con igual porcentaje.

OTRAS ENFERMED. SUEÑO	No	17	68,0%
	SPI	3	12,0%
	MPP	3	12,0%
	SAS	1	4,0%
	RBD	1	4,0%
Total		25	100,0%

Tabla 21. Enfermedades de sueño comórbidas a la narcolepsia y análisis de las mismas.
Síndrome de piernas inquietas (SPI), movimientos periódicos de las piernas (MPP), Síndrome de apnea del sueño (SAS) y Trastorno de conducta durante el sueño REM – REM behavior disorder (RBD).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La investigación en mujeres narcolépticas gestantes ha aumentado en los últimos años y ello es debido a la presión de la Red Europea de Narcolepsia (*European Narcolepsy Network*) (*EU-NN*) que engloba a 13 centros en 24 países y a las asociaciones de pacientes. Aunque se trata de una enfermedad rara, hoy en día se diagnostica un mayor número de casos y los efectos secundarios del tratamiento plantean problemas en el momento de la concepción, durante la gestación -incluyendo el riesgo de la madre y el feto relacionado con la enfermedad- y durante la lactancia. En definitiva, no se han establecido criterios en relación con la conducta a seguir.

El objetivo principal de nuestro estudio ha sido estimar las complicaciones que presentan las mujeres diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía durante el embarazo, el parto, el puerperio y los recién nacidos, en relación con un grupo control de mujeres sanas. Para ello se obtuvo una muestra de mujeres diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía (N=25), procedentes de la Unidad de Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Además, estudiamos un grupo control de mujeres no consanguíneas formado por 75 mujeres (3 controles por cada caso), emparejadas por la década de nacimiento de las pacientes. El grupo de pacientes y controles procedía cronológicamente de las décadas de 1920, 1930, 1940, 1950, 1960, 1970 y 1980.

En los últimos 5 años se han publicado dos artículos relacionados con este tema. El primero consiste en un estudio retrospectivo realizado mediante cuestionario a 249 mujeres con narcolepsia de 12 países europeos adscritos al EU-NN (Maurovich-Horvat y cols., 2013). El estudio se centra en el embarazo, parto y puerperio, incluyendo también el estudio del recién nacido. En este estudio participamos con 31 casos (incluyendo algunas mujeres con narcolepsia sin cataplejía).

El segundo trabajo realizado en EEUU (Thorpy y cols., 2013) consistió en una encuesta realizada a 75 clínicos de los cinco continentes que tuvieran experiencia en Medicina del Sueño y en concreto en narcolepsia. La encuesta mostró que el manejo de la narcolepsia varía ampliamente entre especialistas y entre los diferentes países en lo concerniente a la conducta a seguir en mujeres gestantes. La conclusión del trabajo es que los riesgos en relación con la medicación están sobrevalorados, y que el riesgo de teratogenicidad -de los medicamentos a dosis terapéuticas- es prácticamente inexistente.

Debido a que en la literatura no se ha publicado ningún estudio de casos y controles nos centramos en este objetivo para conocer las consecuencias directas de la enfermedad sobre la gestación, parto, puerperio y recién nacido.

Las pacientes narcolépticas muestran un mayor porcentaje de gestación única frente a las mujeres sanas en las que el porcentaje es, al menos, de 2 embarazos. Este hallazgo puede ser debido a la experiencia vivida del primer embarazo: temor a la sintomatología y/o a la posibilidad de complicaciones que

les haga replantearse el hecho de afrontar un segundo embarazo. Recientemente se ha publicado una serie de pacientes con narcolepsia de edades comprendidas entre 18 y 35 años (edad fértil en la que se incluyen la gran mayoría de las mujeres de nuestro estudio cuando deciden concebir) que perciben la enfermedad como una merma en su calidad de vida, afectando a su estado de humor, además de considerarla un estigma determinante en su quehacer diario (Kapella y cols., 2015).

Hemos de señalar que las mujeres narcolépticas que tuvieron 5, 6 y 8 hijos fueron mujeres nacidas en los años 20 y 30, años en los que era habitual tener un número elevado de hijos y existía un desconocimiento de la enfermedad por parte de pacientes y médicos. Estas mujeres fueron diagnosticadas de la enfermedad de 10 a 20 años después del comienzo del primer síntoma.

Las pacientes con narcolepsia-cataplejía presentan con mayor frecuencia enfermedades previas al embarazo que el grupo control ($P < 0,001$). Concretamente, la frecuencia de asma extrínseca fue la enfermedad más prevalente y todos los casos de asma se dieron en pacientes narcolépticas. La comorbilidad de la narcolepsia con enfermedades inmunopatológicas (alérgicas y/o autoinmunes) se ha descrito recientemente en una serie amplia de pacientes de la Comunidad Autónoma de Madrid. (Martínez-Orozco y cols., 2014; Martínez-Orozco. Tesis Doctoral, 2015).

No hemos encontrado alteraciones afectivas de tipo depresivo en nuestra muestra en relación con el grupo control. Este hallazgo es interesante si lo

comparamos con otros estudios que relacionan la narcolepsia (en pacientes no gestantes) con depresión (Kim y cols., 2015 y Zamarian y cols., 2015). Puede ser que el embarazo mejore el estado de ánimo y la sintomatología de las narcolépticas como ocurre en otras enfermedades de tipo autoinmune como es el caso de la esclerosis múltiple, en la que se objetiva una mejoría de los síntomas incluyendo los psicopatológicos. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estado de ánimo de pacientes y controles en el puerperio, pues prácticamente la totalidad de las mujeres de ambos grupos contestaron “*no experimentar estos sentimientos o si los percibieron de alguna manera lo controlaron con familia, pareja o amigos*”. Hemos de aclarar que no hemos realizado un estudio neuropsicológico en pacientes ni en controles (cuestionarios de depresión, ansiedad, pruebas cognitivas, etc.) para valorar adecuadamente una psicopatología.

Del estudio de Maurovich-Horvat y colaboradores (2013) sabemos que la intolerancia a la glucosa y la anemia son frecuentes en la mujer narcoléptica embarazada. De igual forma, en nuestra serie el doble del porcentaje de las pacientes presentó diabetes gestacional frente a las mujeres del grupo control.

En lo que concierne a los síntomas de la narcolepsia, el número de siestas semanales fue mayor en las narcolépticas durante las tres etapas estudiadas (antes del embarazo / durante el embarazo / al final del embarazo) a diferencia del grupo control. Este dato era esperable pues la excesiva somnolencia diurna es el primero de los síntomas en aparecer y se alivia con siestas a lo largo del día. Las siestas breves son “refrescantes” y mejoran la somnolencia durante las

2-3 horas posteriores. Esto es debido a que existe un “periodo refractario” durante ese periodo de tiempo. En relación a este hecho, debemos tener en cuenta que la gran mayoría de las pacientes no tomaron medicación durante los embarazos. Por tanto, sería esperable un aumento de la somnolencia diurna. Sin embargo, parece que el embarazo regula de alguna manera los síntomas de la narcolepsia, al menos la somnolencia diurna ya que las pacientes no necesitan un número mucho mayor de siestas. Este hallazgo concuerda el trabajo de Maurovich-Horvat y colaboradores del 2013 que describen como la mayoría de los casos estudiados no tomaron medicación estimulante y aun así no encontraron un aumento en la incidencia de los accesos de sueño como cabría esperar. Sabemos que el embarazo mejora los síntomas de ciertas enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple entre otras (Taraborelli y Erkan 2015), y es plausible que también los de la narcolepsia.

Por el contrario, el número de siestas semanales es mayor tras el parto, hecho coherente teniendo en cuenta la privación de sueño de las mujeres que se deciden por la lactancia materna y la ausencia de medicación durante este periodo.

Existe una relación demostrada entre las enfermedades autoinmunes y el riesgo de aborto (Faussett y col., 2000). Por lo que respecta a la incidencia de abortos no hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa al referimos a la tasa global. Sin embargo, si preguntamos por el número de abortos sufridos, las mujeres del grupo control presentan con mayor frecuencia un único

aborto en relación al grupo de pacientes. Por otro lado, las mujeres del grupo control intentan un nuevo embarazo tras sufrir un aborto, hecho que no se da en las pacientes narcolépticas, probablemente por el temor a posibles complicaciones.

En relación a la etiología de los abortos, podemos indicar que la totalidad fueron espontáneos en el grupo de pacientes, frente al grupo control, donde algo menos de un tercio fueron inducidos por razones médicas, por voluntad propia o por accidente. No hemos encontrado referencias bibliográficas hasta el momento que detallen la etiología de los abortos en pacientes narcolépticas. Únicamente, Maurovich-Horvat y colaboradores (2013) estudian la etiología de los abortos en su cuestionario y no encuentran, como en nuestro estudio, diferencias estadísticamente significativas.

Contrariamente a lo esperado, encontramos mayor número de partos inducidos en el grupo control ($P < 0,009$). La mayoría de estos partos inducidos se debieron a gestaciones post-término mientras que en el grupo de pacientes las causas son diversas sin un claro predominio. Debido a la diferencia de tamaño muestral en este apartado ($N = 36$ controles, $N = 4$ casos) no es posible encontrar asociación estadísticamente significativa en relación a la etiología de los mismos. En la bibliografía encontramos poca información al respecto y lo único que podemos constatar es que no existe diferencia entre los porcentajes de parto espontáneo o inducido entre grupos de pacientes diagnosticadas de narcolepsia-cataplejia y narcolepsia-sin cataplejia (Maurovich-Horvat y cols., 2013).

En cuanto a las complicaciones sufridas durante el parto, no existen diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos coinciden en presentar el mismo porcentaje de embarazos con complicaciones. Si las analizamos, de nuevo coincidimos con el estudio de Maurovich-Horvat y colaboradores (2013) que describen también una escasa incidencia de cataplejias. De igual manera coincidimos con las conclusiones aportadas en el estudio de Thorpy y colaboradores (2013), que resaltan la escasa incidencia de complicaciones. Se han descrito casos esporádicos con cataplejias aisladas en gestantes (Ping y cols., 2007; Williams y cols., 2008; Soltanifar y Rusell 2010).

En relación a la incidencia de cesáreas en pacientes narcolépticas, se han descrito en la literatura casos aislados (Ping y cols., 2007), por otro lado otros autores han detallado las características de las cesáreas, incluyendo la influencia que tiene la anestesia sobre la enfermedad (Hoque y cols., 2008). Teniendo en cuenta la incidencia de cesáreas en España, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (250 por cada 1000 recién nacidos vivos en 2013) (<http://data.euro.who.int/hfadb/>), la tasa de cesáreas en nuestro estudio en el grupo de pacientes es menor, siendo de un 20%. En un único caso la cesárea fue indicada como consecuencia de padecer narcolepsia-cataplejia, por lo que concluimos la narcolepsia no debe considerarse una indicación formal de cesárea (Williams y cols., 2008).

En relación al peso de los recién nacidos, se ha objetivado mayor peso en los hijos de las pacientes que en los de las mujeres del grupo control ($P < 0,015$). Se podría relacionar con el hecho anteriormente expuesto que las

mujeres narcolépticas presentan una mayor incidencia de diabetes gestacional. Sin embargo, hemos de dejar claro que el aumento de peso es en relación al grupo control. Teniendo en cuenta el peso normal de un recién nacido a término según la Asociación Española de Pediatría (2.500-4.000g) (<http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>), el peso medio de los recién nacidos se encuentra dentro de los límites de la normalidad (Maurovich-Horvat y cols., 2013).

En relación a la talla del recién nacido carecemos de un gran número de datos al igual que con la puntuación del Test de Apgar, sin embargo los resultados son superponibles a los encontrados en el trabajo de Maurovich-Horvat (2013).

La información acerca del periodo perinatal indica que la gran mayoría de los recién nacidos de ambos grupos no precisó de reanimación, hecho de nuevo coincidente con los estudios de referencia (Maurovich-Horvat y cols., 2013 y Thorpy y cols., 2013). Es necesario resaltar que las mujeres, salvo que esté descrito en los informes de alta de Obstetricia o Neonatología, no conocen los distintos niveles de reanimación y contestan negativamente -a esta pregunta del cuestionario- salvo que haya existido una complicación importante en el nacimiento.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las complicaciones que presentan los recién nacidos de ambos grupos durante las semanas siguientes al parto. Los recién nacidos presentan

una buena evolución en el periodo perinatal y no se describen anomalías congénitas o malformaciones de ningún tipo.

Los datos obtenidos sobre la lactancia materna muestran, con porcentajes muy similares, la gran aceptación que tiene este tipo de alimentación en las mujeres de ambos grupos.

La gran mayoría de las mujeres del grupo control decidieron suspender la lactancia al llegar a los tres meses mientras que las pacientes narcolépticas decidieron mantenerla hasta pasados más de trece meses ($P < 0,001$). Si analizamos los datos ofrecidos por la OMS (<http://data.euro.who.int/hfadb/>), un 66,54% mantienen la alimentación materna pasados tres meses. En relación a la lactancia materna hasta los 3 meses de edad, todas las mujeres de nuestro estudio superan las expectativas que ofrece la OMS.

Una explicación plausible de este hallazgo es que las pacientes narcolépticas, probablemente permanecen más tiempo de baja laboral, en situación de desempleo o incapacidad laboral por causa de la enfermedad, lo que permite mantener la lactancia materna durante un periodo de tiempo más prolongado. Además, en la mayoría de los casos las mujeres no han reiniciado la medicación y se controlan con siestas terapéuticas durante el día. Sería interesante realizar un estudio analizando los efectos que la lactancia materna puede tener sobre la sintomatología de la enfermedad. Lo que está claro es que ni la excesiva somnolencia diurna, ni las cataplejas, constituyen un problema a

la hora de decidirse por la lactancia materna, conclusiones coincidentes con el estudio realizado por Maurovich-Horvat y col. (2013).

No existe información acerca de las consecuencias en los recién nacidos en relación con los medicamentos y su excreción en leche materna. A pesar de no haber encontrado metilfenidato excretado en leche materna en un estudio realizado de un único caso, no debemos aventurarnos a recomendar este medicamento durante lactancia materna (Spigset y cols., 2007). La presencia de medicación en leche materna depende de la fórmula utilizada, la semivida, del horario de administración y de las tomas del recién nacido. Es muy difícil controlar todas estas variables y además, no conocemos los efectos de la medicación en los recién nacidos por lo que algunos autores recomiendan la abstención de medicación a sus pacientes si se deciden por alimentación materna (Hoque y cols., 2008).

En relación a la medicación indicada para la narcolepsia durante el embarazo, un escaso porcentaje tomó medicación. Si comparamos las pacientes de nuestra serie -teniendo en cuenta la limitación del tamaño muestral- este porcentaje es superior al del estudio multicéntrico europeo (Maurovich-Horvat y cols., 2013). En el mencionado estudio, el Modafinil resultó ser el fármaco más utilizado y en segundo lugar el Metilfenidato. En nuestra serie estos dos fármacos han sido también los más utilizados.

Al analizar cada caso individualizado, no hemos objetivado efectos teratógenos en los recién nacidos. Destacan complicaciones debidas a

infecciones en el periodo postnatal y un caso de diabetes gestacional. En la bibliografía consultada y en la información aportada por la FDA no encontramos datos acerca de las consecuencias de estos medicamentos en mujeres narcolépticas. En mujeres no narcolépticas, asociado a Modafinil se han encontrado dos casos de crecimiento intrauterino retardado y un caso de aborto espontáneo, así como siete recién nacidos sanos (sin datos sobre dosis del fármaco administrado). Modafinil no es considerado carcinogénico, ni mutagénico. En relación al Metilfenidato, se conocen hallazgos en mujeres no diagnosticadas de narcolepsia. Sobre 48 casos, 11 lo tomaron durante el primer trimestre. Se objetivó prematuridad y crecimiento intrauterino retardado (Thorpy y cols., 2013). Nada de lo mencionado se objetivó en nuestras pacientes lo que no descarta la indicación de medicación en esta enfermedad, aunque, el tamaño muestral es una limitación a tener en cuenta.

El 100% de nuestra serie mostró un HLA DQB1*06:02, marcador de narcolepsia-cataplejia en raza blanca en un 98.9% de los casos (Luca y cols., 2013).

En relación a las enfermedades de sueño comórbidas destaca en primer lugar el síndrome de piernas inquietas (SPI) y movimientos periódicos de las piernas (MPP), al igual que lo objetivado en un estudio caso-control aunque de mujeres no gestantes (Plazzi y cols., 2010) y en la importante asociación existente entre la narcolepsia (con y sin cataplejia) con los movimientos periódicos de las piernas en el estudio de Frauscher y colaboradores (2013).

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca en primer lugar, el tamaño muestral, debido a que la narcolepsia con cataplejía es una enfermedad rara, pero a pesar de ello creemos que podemos llegar a conclusiones válidas. Ya mencionamos que la prevalencia de la narcolepsia asociada a cataplejía se sitúa en torno a 25 a 50 por 100.000 habitantes (Longstreth y cols., 2007).

El hecho que el estudio sea retrospectivo es otra limitación aunque pensamos que la mujer recuerda los detalles de sus embarazos con gran precisión. En algunos parámetros nos encontramos con una tasa importante de pérdida de datos (talla del recién nacido, puntuación Test de Apgar, etc.). No todos los partos fueron en la Maternidad del Hospital Gregorio Marañón, además, hay que tener en cuenta que 10 de las 25 pacientes pertenecen a las décadas entre los 20 y los 50 y dieron a luz en su domicilio.

Al comparar nuestros resultados con la bibliografía existente, nos encontramos que algunos trabajos presentan un diseño longitudinal, y la mayoría, son estudios de casos únicos, lo que dificulta la comparación. Además, algunos se centran en el primer y tercer trimestre de la gestación y no investigan el parto, puerperio y recién nacido.

Mientras realizábamos este trabajo, al completar el cuestionario en la Unidad de Sueño, las pacientes nos preguntaban si la enfermedad podía haber influido en las complicaciones, parto o desarrollo de sus hijos. Se mostraban reticentes a tener más hijos debido a la incertidumbre que sentían frente a la enfermedad. Se interesaban por el resultado de nuestro estudio, queriendo

conocer las conclusiones finales. Una gran enseñanza de esta investigación ha sido ayudar a las pacientes explicando que no son esperables problemas en una nueva gestación, más aún, ante las conclusiones de nuestro trabajo.

El conocimiento acerca del sueño y la gestación en pacientes narcolépticas ha ido en aumento en el último lustro y, aún con las limitaciones descritas, en este estudio se analizan datos significativos de gran interés para pacientes y especialistas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El embarazo se puede aconsejar en una mujer narcoléptica con cataplejía. Debemos ofrecer información exhaustiva antes de la concepción, durante la gestación, en el parto y para el recién nacido.
2. Las pacientes diagnosticadas de narcolepsia con cataplejía presentan una tasa mayor de diabetes gestacional y esta información es fundamental para los especialistas.
3. No existe teratogenicidad en las pacientes que tomaron medicación durante la gestación. Las complicaciones publicadas hasta ahora no se han manifestado en nuestra serie. Sin embargo, recomendamos la supervisión de un especialista en narcolepsia ya que los resultados están basados en series limitadas.
4. No existe un mayor número de partos inducidos, incidencia de cesáreas o complicaciones, en las pacientes narcolépticas en relación al grupo control. En casos aislados, se observó alguna cataplejía que no tuvo ninguna consecuencia negativa para el recién nacido o la madre.
5. La lactancia materna puede prolongarse más de trece meses. Ni la excesiva somnolencia diurna, ni las cataplejas, constituyen un problema.

6. Los recién nacidos fueron sanos, con valores de peso, talla y puntuación en el test de Apgar dentro de la normalidad.
7. En relación al estado de ánimo, las pacientes narcolépticas no presentan alteraciones ni durante la gestación ni en el puerperio en relación con las mujeres del grupo control.

ANEXOS

ANEXO 1

Escala de somnolencia de Epworth.

Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.

Indique cómo de adormecido o dormido (no cansado) estaría en las siguientes situaciones (0 = nunca; 3 = siempre o casi siempre):				
Sentado y leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo en un lugar público (cine, reunión, etc.)	0	1	2	3
De pasajero en un coche durante una hora	0	1	2	3
Echado al mediodía si las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado y hablando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente tras una comida sin alcohol	0	1	2	3
En el coche mientras para unos minutos el tráfico	0	1	2	3

ANEXO 2

Escala de Narcolepsia de Ullanlinna

Hublin C, Kaprio J, Partinen M, y cols. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994 Mar;3(1):52-9.

La escala de narcolepsia de Ullanlinna es un cuestionario en cuatro apartados sobre los dos síntomas principales: accesos de sueño y ataques de cataplejía. El punto de corte es 14, la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 98,8%. (Modificado de Hublin et al, 1994.)

1. Cuando se ríe, se enfada o en cualquier situación de excitación, ¿le sucede bruscamente alguno de los síntomas siguientes?

Manifestación	Nunca	1-5 veces en toda mi vida	Mensualmente	Semanalmente	Diariamente
Se le doblan las rodillas	0	1	2	3	4
Se le abre la boca	0	1	2	3	4
Se le cae la cabeza	0	1	2	3	4
Se cae al suelo	0	1	2	3	4

2. ¿Cuánto tarda en dormirse por la noche?

> 40 min (0)	31-40 min (1)	21-30 min (2)	10-20 min (3)	< 10 min (4)
-----------------	---------------	---------------	---------------	-----------------

3. ¿Duerme durante el día (se echa la siesta)?

No necesito 0	Me gustaría pero no puedo 1	Dos veces por semana o menos 2	De tres a cinco veces por semana 3	Diariamente o casi 4
------------------	--------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------

4. ¿Se duerme sin querer durante el día?

Situación	NUNCA	Mensualmente	Semanalmente o menos	Diariamente	Varias veces durante el día
Leyendo	0	1	2	3	4
Viajando	0	1	2	3	4
De pie	0	1	2	3	4
Comiendo	0	1	2	3	4

ANEXO 3

Cuestionario de Stanford

Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep*. 1999 Feb 1;22(1):77-87.

Pregunta 1-21 Relacionada con los estímulos que desencadenan las cataplejias.
¿Ha tenido en el pasado o en la actualidad experiencias o episodios de debilidad muscular en las piernas y/o sus rodillas se han doblado durante las siguientes situaciones?

1. Cuando se ríe
2. Cuando está enfadado
3. Cuando está nervioso
4. Cuando se sorprende
5. Cuando recuerda una situación feliz
6. Cuando recuerda un acontecimiento emocional
7. Cuando le piden una respuesta inmediata en un juego o en un contexto gracioso.
8. Cuando siente vergüenza
9. Cuando educa con disciplina a los niños
10. Durante las relaciones sexuales
11. Mientras realiza actividades físicas
12. Al finalizar las actividades físicas
13. Cuando está eufórico
14. Cuando se encuentra estresado
15. Cuando recibe un sobresalto
16. Cuando está tenso
17. Mientras está jugando a una actividad excitante
18. Cuando tiene un recuerdo romántico o situación
19. Cuando cuenta o escucha un chiste/broma
20. Cuando se conmueve por una situación emocional
21. Otros (por favor, describa):

ANEXO 4

CUESTIONARIO PARA MUJERES DIAGNOSTICADAS DE NARCOLEPSIA CON CATAPLEJIA

1. EMBARAZO

1.1 - ¿Presentó un embarazo de alto riesgo? ¿Por qué motivo?

1.2 - ¿Ha tenido algún aborto anterior a este embarazo? ¿Por qué motivo?

- Número total
- Espontáneo
- Inducido por razones médicas
- Otros motivos

1.3 - ¿Fumó durante el embarazo?

1.4 - ¿Bebió alcohol durante el embarazo?

1.5 - ¿Presentó alguna enfermedad desde el comienzo del embarazo? ¿Cual?

1.6 - ¿Presento alguna complicación medica durante el embarazo? ¿Cual?

1.7 - Número de siestas semanales previo al embarazo, durante al embarazo y tras dar a luz.

1.8 - Enfermedades que presenta en el momento actual

2. PARTO

2.1 - Duración del embarazo (semanas)

2.2 - ¿El comienzo parto fue espontaneo o inducido? ¿Por qué motivo?

2.3 - Duración del parto desde el inicio de las contracciones hasta dar a luz
(horas)

2.4 - ¿Presentó alguna complicación durante el parto? ¿Cual?

2.5 - ¿Se realizó cesárea? ¿Por qué motivo?

3. RECIÉN NACIDO

3.1 - Peso y talla al nacimiento (gr/cm)

3.2 - Test de Apgar (al minuto y a los 5 minutos de nacer)

3.3 - ¿Preciso reanimación el recién nacido tras su nacimiento? ¿Por qué motivo?

3.4 - ¿Ha presentado el recién nacido complicaciones al nacer o en las días posteriores? ¿Cuáles?

4. CUIDADO DEL NIÑO

4.1 ¿Qué frase encaja más con los sentimientos (tristeza, fatiga, insomnio, cambios en el apetito, episodios de lloro, ansiedad, irritabilidad...) que tuvo una vez dado a luz?

- Pensé en buscar ayuda médica o en un psicólogo pero no lo hice.
- Estuve bajo tratamiento psicológico durante los meses posteriores al nacimiento de mi hijo/a.
- No experimenté esos sentimientos o sí los tuve pero de alguna manera controlé la situación (hablando con otras madres, acudiendo a un grupo de autoayuda, pasando más tiempo con mi pareja...).

4.2 ¿Alimentó al recién nacido mediante lactancia materna? ¿Durante cuánto tiempo?

- hasta los 6 meses
- hasta los 7-12 meses
- más de 13 meses

5. NARCOLEPSIA

5.1 - Edad de debut de los síntomas de la narcolepsia

5.2 - ¿Tomó algún tratamiento para la excesiva somnolencia diurna o cataplejía durante el embarazo? ¿Qué medicamento?

5.3 - ¿Presenta otras patologías de sueño? ¿Cuáles?

5.4 - ¿HLA II DQB1*0602 positivo?

ANEXO 5

CUESTIONARIO PARA MUJERES GRUPO CONTROL

1. EMBARAZO

1.1 - ¿Presentó un embarazo de alto riesgo? ¿Por qué motivo?

1.2 - ¿Ha tenido algún aborto anterior a este embarazo? ¿Por qué motivo?

- Número total
- Espontáneo
- Inducido por razones médicas
- Otros motivos

1.3 - ¿Fumó durante el embarazo?

1.4 - ¿Bebió alcohol durante el embarazo?

1.5 - ¿Presentó alguna enfermedad desde el comienzo del embarazo? ¿Cual?

1.6 - ¿Presento alguna complicación medica durante el embarazo? ¿Cual?

1.7 - Número de siestas semanales previo al embarazo, durante al embarazo y tras dar a luz.

1.8 - Enfermedades que presenta en el momento actual

2. PARTO

2.1 - Duración del embarazo (semanas)

2.2 - ¿El comienzo parto fue espontaneo o inducido? ¿Por qué motivo?

2.3 - Duración del parto desde el inicio de las contracciones hasta dar a luz
(horas)

2.4 - ¿Presentó alguna complicación durante el parto? ¿Cual?

2.5 - ¿Se realizó cesárea? ¿Por qué motivo?

3. RECIÉN NACIDO

- 3.1 - Peso y talla al nacimiento (mg/cm)
- 3.2 - Test de Apgar (al minuto y a los 5 minutos de nacer)
- 3.3 - ¿Preciso reanimación el recién nacido tras su nacimiento? ¿Por qué motivo?
- 3.4 - ¿Ha presentado el recién nacido complicaciones al nacer o en las días posteriores? ¿Cuáles?

4. CUIDADO DEL NIÑO

- 4.1 ¿Qué frase encaja más con los sentimientos (tristeza, fatiga, insomnio, cambios en el apetito, episodios de lloro, ansiedad, irritabilidad...) que tuvo una vez dado a luz?
- Pensé en buscar ayuda médica o en un psicólogo pero no lo hice.
 - Estuve bajo tratamiento psicológico durante los meses posteriores al nacimiento de mi hijo/a.
 - No experimenté esos sentimientos o sí los tuve pero de alguna manera controlé la situación (hablando con otras madres, acudiendo a un grupo de autoayuda, pasando más tiempo con mi pareja...).
- 4.2 ¿Alimentó al recién nacido mediante lactancia materna? ¿Durante cuánto tiempo?
- hasta los 6 meses
 - hasta los 7-12 meses
 - más de 13 meses

ANEXO 6

HOJA INFORMATIVA PARA LA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La Unidad de Sueño de este hospital está realizando un estudio de investigación sobre pacientes con una enfermedad llamada **Narcolepsia**. Para concluir dicho estudio es necesario comparar los resultados con los obtenidos en personas tomadas al azar de la población general.

Por este motivo pedimos su colaboración desinteresada. Su participación consistirá tan sólo en completar un breve cuestionario anónimo que se adjunta detrás (dos caras).

- **Confidencialidad:**

En el cuestionario no debe usted hacer constar ningún dato personal a excepción de su sexo, edad y fecha de nacimiento. En cumplimiento de la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, le informamos de que dichos datos se incorporarán a un archivo informático al que sólo podrá tener acceso el personal investigador y no podrán ser utilizados para fines distintos a este estudio de investigación.

El acceso a su información personal quedará restringido a los médicos y personal responsables del estudio, así como al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos en caso de precisarlo para comprobar los datos y procedimientos del estudio.

- **Beneficios:** su participación en este estudio es desinteresada. Su colaboración permitirá obtener datos importantes para poder comprender el origen de esta enfermedad.
- **Riesgos:** este estudio no supone ningún riesgo para usted.

NO ES NECESARIO FIRMAR ESTA HOJA

ANEXO 7 – ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ICSD-2 (2005) para la narcolepsia con cataplejía	36
Tabla 2. Criterios diagnósticos de la ICSD-3 (2014) para la narcolepsia tipo 1 y 2.	37
Tabla 3. Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía según las directrices de la AASM (2005) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) (Billiard y cols., 2006).	42
Tabla 4. Clasificación de factores de riesgo del uso de medicamentos durante el embarazo. <i>Food and Drug Administration (FDA) de EEUU.</i>	51
Tabla 5. Número de embarazos en cada grupo.	71
Tabla 6. Enfermedades diagnosticadas al comienzo de la gestación en ambos grupos.	72
Tabla 7. Análisis de las enfermedades existentes al comienzo de la gestación en ambos grupos.	72
Tabla 8. Enfermedades que presentan en el momento actual las mujeres de ambos grupos.	73
Tabla 9. Número de siestas semanales en ambos grupos: antes del embarazo, durante el embarazo y al finalizar el embarazo.	74
Tabla 10. Análisis de la frecuencia de aborto y número de abortos ocurridos en ambos grupos. Número de embarazos post-aborto en ambos grupos.	75
Tabla 11. Embarazos de riesgo en ambos grupos y análisis de las causas.	76
Tabla 12. Partos inducidos o espontáneos en cada grupo y etiología de los mismos.	77
Tabla 13. Complicaciones durante el parto en ambos grupos y análisis de las mismas.	78
Tabla 14. Cesáreas realizadas en cada grupo y análisis de la etiología de las mismas.	79
Tabla 15. Pérdida de datos en ambos grupos frente a las variables talla del recién nacido y puntuación del Test de Apgar.	80
Tabla 16. Número de reanimaciones realizadas a los recién na-	80

cidos de las mujeres de ambos grupos. Análisis de las distintas etiologías.

Tabla 17. Complicaciones perinatales en ambos grupos y análisis de las etiologías. 81

Tabla 18. Estado de ánimo de las mujeres de ambos grupos durante el puerperio. 82

Tabla 19. Alimentación de los recién nacidos de ambos grupos mediante lactancia materna y duración en meses de la misma. 82

Tabla 20. Número de pacientes que tomaron medicación indicada para la narcolepsia, antes y durante el embarazo. 85
Análisis de los medicamentos y mes durante el cual se suspendió el tratamiento.

Tabla 21. Enfermedades de sueño comórbidas a la narcolepsia y análisis de las mismas. 85

ANEXO 8 – ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hipnograma de sueño nocturno de un sujeto normal	37
Figura 2. Hipnograma de un paciente diagnosticado de narcolepsia con cataplejía.	38
Figura 3. Hipnogramas de un MSLT con cinco registros de 20 minutos de duración, observándose en 4 de ellos un adormecimiento directo en fase de sueño REM.	39

9.BIBLIOGRAFIA

- Abbott S, Attarian H, Zee P. Sleep disorders in perinatal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(1):159-68.
- Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer H y cols. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep*. 1999;1;22(1):77-87.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2). *Diagnostic and Coding Manual*. © AASM, 2005. 2nd Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, *Diagnostic and Coding Manual*. Third Edition (ICSD-3). © AASM, 2014. American Academy of Sleep Medicine.
- Aran A, Lin L, Nevsimalova S, y cols. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32(8):979-83.
- Aserinsky E, y Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. 1953. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(4):454-5.
- Billiard M, Guilleminault C, y Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? *Neurology* 1975;25(5):436-43.
- Billiard M, Seignalet J, Besset A, y cols. HLA-DR2 and narcolepsy. *Sleep* 1986;9(1 Pt 2):149-52.
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, y cols. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13(10):1035-48.
- Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, y cols. Managment of narcolepsy in adults. In: Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M., editors. *European Handbook of Neurological Management*. Blackwell Publishing Ltd.; 2011;513-28.
- Boivin DB, Montplaisir J, Petit D, y cols. Effects of modafinil on symptomatology of human narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(1):46-53.
- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, y cols. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986;9(4):519-24
- Carter LP, Acebo C y Kim A. Patients journey to a narcolepsy diagnosis: a physician survey and retrospective chart review. *Postgrad Med* 2014;126;216-24.

- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM y cols. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999;98:437–451
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B y cols. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;15;3(7):737-47.
- Crocker A, Espana RA, Papadopoulou M, y cols. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 2005 25;65(8):1184-8.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N y cols. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 11;57(11):2029-33.
- Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B y cols. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1667-73.
- De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C y cols. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 6;95(1):322-7.
- Dounas M, Peillon P, Lebonhomme JJ y col. Narcolepsy and epidural obstetrical analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(1):32-4.
- Driver HS, Dijk DJ, Werth E, y cols. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):728-35.
- Elkus R y Popovich J, Jr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13(4):555-65.
- Fast A, Weiss L, Parikh S y cols. Night backache in pregnancy. Hypothetical pathophysiological mechanisms. *Am J Phys Med Rehabil* 1989;68(5):227-9.
- Faussett MB, y Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2000;18(4):379-92.
- Fisher F. Epileptoide schlafzustände. *Arch für Psychiatrl* 1878;8:200-3.
- Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling Th y cols. Delayed Diagnosis, Range of Severity, and Multiple Sleep Comorbidities: A Clinical and Polysomnographic Analysis of 100 Patients of the Innsbruck Narcolepsy Cohort *J Clin Sleep Med*. 2013;15; 9(8): 805–812.
- Gelineau J. De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 1880;53:626-8.

- Goswami M. The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):S31-S36.
- Hertz G, Fast A, Feinsilver SH y cols. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 1992;15(3):246-51.
- Honda Y, Asaka A, Tanimura M, y cols. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with narcolepsy or hypersomnia proband. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*. New York Raven Press ed. 1983;187-99.
- Hoque R y Chesson AL, Jr. Conception, pregnancy, delivery, and breastfeeding in a narcoleptic patient with cataplexy. *J Clin Sleep Med* 2008;15;4(6):601-3.
- Hor H, Bartesaghi L, Kutalik Z, y cols. A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy. *Am J Hum Genet*. 2011;9;89(3):474-9.
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, y cols. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994;3(1):52-9.
- Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, y cols. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2003;20;339(2):143-6.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.
- Kapella MC, Berger BE, Vern BA y cols. Health-related stigma as a determinant of functioning in young adults with narcolepsy. *PLoS One*. 2015;21;10(4):e0122478.
- Kim LJ, Coelho FM, Hirotsu C, y cols. Frequencies and Associations of Narcolepsy-Related Symptoms: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2015;24.
- Knecht CD, Oliver JE, Redding R y cols. Narcolepsy in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1973;15;162(12):1052-3.
- Knutson KL. The association between pubertal status and sleep duration and quality among a nationally representative sample of U. S. adolescents. *Am J Hum Biol* 2005;17(4):418-24.
- Lin L, Faraco J, Li R y cols. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;6;98(3):365-76.
- Littner M, Johnson SF, McCall WV y cols. Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000; *Sleep* 2001;15;24(4):451-66.

- Littner MR, Kushida C, Wise M y cols. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28(1):113-21.
- Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG y cols. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30(1):13-26.
- Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y y cols. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res.* 2013;22(5):482-95.
- Martínez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, y cols. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *J Sleep Res.* 2014;23(4):414-9.
- Martínez-Orozco FJ. Narcolepsia-cataplejia y comorbilidad con enfermedades inmunopatológicas. Estudio caso-control de una muestra. Dirigida por Dra. M^a Rosa Peraita Adrados y Prof. Jorge Matías-Guiu Guía. *Tesis doctoral inédita*. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, 2015.
- Maurovich-Horvat E, Tormasiova M, Slonkova J, y cols. Assessment of pregnancy outcomes in Czech and Slovak women with narcolepsy. *Med Sci Monit* 2010;16(12):SR35-SR40.
- Maurovich-Horvat E, Kemlink D, Högl B y cols. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J Sleep Res.* 2013;22(5):496-512.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):S16-S22.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, y cols. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59(10):1553-62.
- Mignot E, Lin L, Finn L y cols. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006;129(Pt 6):1609-23.
- Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF y cols. Narcolepsy and its treatment with stimulants. ASDA standards of practice. *Sleep.* 1994;17(4):352-71.
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T y cols. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30(12):1705-11.
- Morrish E, King MA, Smith IE y cols. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5(1):37-41.

- Mullington J y Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 1993;16(5):444-56.
- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J y cols. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;25;58(12):1826-33.
- Orellana C, Villemain E, Tafti M y cols. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep*. 1994;17(8 Suppl):S50-3.
- Overeem S, Mignot E, Van Dijk JG y cols. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18(2):78-105.
- Overeem S, Black JL, y Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev* 2008;12(2):95-107.
- Oyiengo D, Louis M, Hott B y cols. Sleep disorders in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):571-87.
- Peraïta-Adrados R. Narcolepsy in children. *Rev Neurol* 2002;16;34(12):1198.
- Peraïta-Adrados R, del Río R y Vela-Bueno A. Environmental factors in the development of narcolepsy with cataplexy. A case-control study. *Rev. Neurol.* 2015; 60 (12):529-534
- Peyron C, Faraco J, Rogers W y cols. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6(9):991-7.
- Pien GW y Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004;1;27(7):1405-17.
- Ping LS, Yat FS y Kwok WY. Status cataplecticus leading to the obstetric complication of prolonged labor. *J Clin Sleep Med* 2007;15;3(1):56-7.
- Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, y cols. Restless Legs Syndrome is Frequent in Narcolepsy with Cataplexy Patients *Sleep*. 2010;1; 33(5): 689–694.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects. Public Health Service Publication No 204. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968.
- Roehrs T y Roth T. Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):63-7.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M. y cols. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;20;92(4):573-85.

- Schenck CH, Bassetti CL, Arnulf I y cols. English translations of the first clinical reports on narcolepsy and cataplexy by Westphal and Gélinau in the late 19th century, with commentary. *J Clin Sleep Med*. 2007;15;3(3):301-11.
- Schweiger MS. Sleep disturbance in pregnancy. A subjective survey. *Am J Obstet Gynecol* 1972;1;114(7):879-82.
- Skouteris H, Germano C, Wertheim EH y cols. Sleep quality and depression during pregnancy: a prospective study. *J Sleep Res* 2008;17(2):217-20.
- Soltanifar S y Russell R. Neuraxial anaesthesia for caesarean section in a patient with narcolepsy and cataplexy. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(4):440-3.
- Spigset O, Brede WR y Zahlén K. Excretion of methylphenidate in breast milk. *Am J Psychiatry* 2007;164(2):348.
- Tanaka S, Honda Y, Inoue Y y cols. Detection of autoantibodies against hypocretin, hcrtr1, and Hcrtr2 in narcolepsy: anti-Hcrt system antibody in narcolepsy. *Sleep* 2006;29(5):633-8.
- Taraborelli M y Erkan D. Pregnancy-Related Challenges in *Systemic Autoimmune Diseases*. *J Infus Nurs*. 2015;38(5):360-8.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R y cols. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27(3):469-74.
- Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Med* 2001;2(1):5-17.
- Thorpy M1, Zhao CG, y Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Med*. 2013;14(4):367-76
- Thorpy J, y Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2014;16(1):9-18.
- Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3:421-8.
- Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psvchiatr Nervenkr* 1877;7:631-5.
- Williams SF, Alvarez JR, Pedro H y cols. Glutaric aciduria type II and narcolepsy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 2):522-4.
- Wise RA, Polito AJ y Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26(1):1-12.
- Wise MS, Arand DL, Auger RR y cols. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30(12):1712-27.

- Wong YN, Simcoe D, Hartman LN y cols. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999;39(1):30-40.
- Zamarian L, Högl B, Delazer M y cols. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2015;16(1):45-51.